

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 169

OSTEOCHIMIONECROSE DES MAXILLAIRES
INDUITE PAR LES BISPHOSPHONATES
A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Maha SABBANI

Née le 13 Juillet 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Ostéochimionécrose – Maxillaires – Bisphosphonates.

JURY

Mr. A. OUJILAL

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

PRESIDENT

Mr. M. NASSIH

Professeur de Chirurgie Plastique
et Chirurgie Maxillo-Faciale

RAPPORTEUR

Mr. A. EL MAGHRAOUI

Professeur de Rhumatologie

Mr. M. BOULAADAS

Professeur de Chirurgie Plastique
et Chirurgie Maxillo-Faciale

JUGES



مبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

الله
صديق
العظيم

سورة البقرة: الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSaid Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADN AOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. KHARBACH Aïcha
56. Pr. MANSOURI Fatima
57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
58. Pr. SEDRATI Omar*
59. Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
61. Pr. ATMANI Mohamed*
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
67. Pr. BENSOUHA Yahia
68. Pr. BERRAHO Amina
69. Pr. BEZZAD Rachid
70. Pr. CHABRAOUI Layachi
71. Pr. CHANA El Houssaine*
72. Pr. CHERRAH Yahia
73. Pr. CHOKAIRI Omar
74. Pr. FAJRI Ahmed*
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
76. Pr. KHATTAB Mohamed
77. Pr. NEJMI Maati
78. Pr. OUAAALINE Mohammed*
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
80. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUHA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed

Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation

90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
125. Pr. ABDELHAK M'barek
126. Pr. BELAIDI Halima
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
128. Pr. BENTAHILA Abdelali

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
131. Pr. CHAMI Ilham
132. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
133. Pr. EL ABBADI Najia
134. Pr. HANINE Ahmed*
135. Pr. JALIL Abdelouahed
136. Pr. LAKHDAR Amina
137. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
139. Pr. AMRAoui Mohamed
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
141. Pr. BARGACH Samir
142. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
143. Pr. BENAZZOuz Mustapha
144. Pr. CHAARI Jilali*
145. Pr. DIMOU M'barek*
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
147. Pr. EL MESNAoui Abbes
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
149. Pr. FERHATI Driss
150. Pr. HASSOUNI Fadi
151. Pr. HDA Abdelhamid*
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
154. Pr. MANSOURI Aziz
155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
156. Pr. RZIN Abdelkader*
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*
160. Pr. BELKACEM Rachid
161. Pr. BELMAHI Amin
162. Pr. BOULANOuar Abdelkrim
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
165. Pr. GAOUZI Ahmed
166. Pr. MAHFOUDI M'barek*
167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

- 168. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 169. Pr. MOULINE Soumaya
- 170. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 171. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 172. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

- 173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 174. Pr. BEN AMAR Abdesslem
- 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 176. Pr. BIROUK Nazha
- 177. Pr. BOULAICH Mohamed
- 178. Pr. CHAOUIR Souad*
- 179. Pr. DERRAZ Said
- 180. Pr. ERREIMI Naima
- 181. Pr. FELLAT Nadia
- 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 183. Pr. HAIMEUR Charki*
- 184. Pr. KANOUNI NAWAL
- 185. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 188. Pr. NAZI M'barek*
- 189. Pr. OUAHABI Hamid*
- 190. Pr. SAFI Lahcen*
- 191. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

- 193. Pr. AFIFI RAJAA
- 194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 195. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 196. Pr. BENOMAR ALI
- 197. Pr. BOUGTABAbdesslam
- 198. Pr. ER RIHANI Hassan
- 199. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 200. Pr. KABBAJ Najat
- 201. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

- 202. Pr. BENKIRANE Majid*
- 203. Pr. KHATOURI ALI*
- 204. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
229. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
248. Pr. BENABDELJIL Maria	Neurologie
249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique

284. Pr. NOUINI Yassine
 285. Pr. OUALIM Zouhir*
 286. Pr. SABBAH Farid
 287. Pr. SEFIANI Yasser
 288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 289. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 291. Pr. AMEUR Ahmed *
 292. Pr. AMRI Rachida
 293. Pr. AOURARH Aziz*
 294. Pr. BAMOU Youssef *
 295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 296. Pr. BENBOUAZZA Karima
 297. Pr. BENZEKRI Laila
 298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 299. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 300. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 301. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 302. Pr. CHKIRATE Bouchra
 303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 305. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 306. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 307. Pr. EL MANSARI Omar*
 308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 310. Pr. HADDOUR Leila
 311. Pr. HAJJI Zakia
 312. Pr. IKEN Ali
 313. Pr. ISMAEL Farid
 314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 315. Pr. KRIOULE Yamina
 316. Pr. LAGHMARI Mina
 317. Pr. MABROUK Hfid*
 318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 322. Pr. OUJILAL Abdelilah
 323. Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

324. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
326. Pr. RHOUE Hakima	Néphrologie
327. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
328. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
329. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
330. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
332. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
334. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
335. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
337. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
338. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
339. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
340. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
341. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
342. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
345. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
346. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
347. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
348. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
349. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
350. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
351. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
352. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
353. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
354. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
355. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
356. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
357. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
361. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
362. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
363. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
364. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOUSSI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire

433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHARCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAoui Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie

Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**



À ceux qui me sont chers

À ceux qui ont toujours cru en moi

À ceux qui m'ont toujours soutenu

À ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à...

A mes très chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A ma très chère sœur Zineb

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Je te souhaite la réussite dans ta vie privée et professionnelle.

Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mon très cher frère Manaf

Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon profond amour.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.

A mon très cher mari Hicham

Ce travail te doit beaucoup.

Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance et m'ont aidé à surmonter toutes les difficultés rencontrées au cours de cette thèse.

Tu étais toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et mon infinie reconnaissance pour ces années de compréhension, de privation et d'efforts communs.

A mon très cher fils Yahya

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi ni ce que tu représentes dans ma vie.

Tu as illuminé mes jours et tu as su donner un sens à ma vie.

Tu m'as soutenu à ta manière pour mener cette thèse à son terme.

Puisse le tout puissant, te procure une longue et heureuse vie.

A toute ma famille

*Mes grands-parents, mes tantes et leurs maris, mes oncles
et leurs femmes, mes cousins et cousines.*

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour
exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère
que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous
unissent.*

A

Tous mes amis

Nouzha, Lamia, Mehdi, Ilyass

Je vous remercie pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, pour votre soutien, votre générosité et votre serviabilité.

Vous êtes plus que des amis, vous êtes des frères et sœurs pour moi.

J'espère que vous arriverez au bout de vos ambitions et que les chemins de nos vies s'entrecroiseront continuellement.

Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez.

A tous mes collègues

Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse, leur tendresse et leur grand cœur.

Qu'elles trouvent ici, le témoignage de toute ma reconnaissance pour leur inlassable soutien.

Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

A

*Toute ma promotion de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat*

A

*Tous ceux ou celles qui me sont chers
et que j'ai omis involontairement de citer.*

A

*Tous mes enseignants tout au long
de mes études*

A

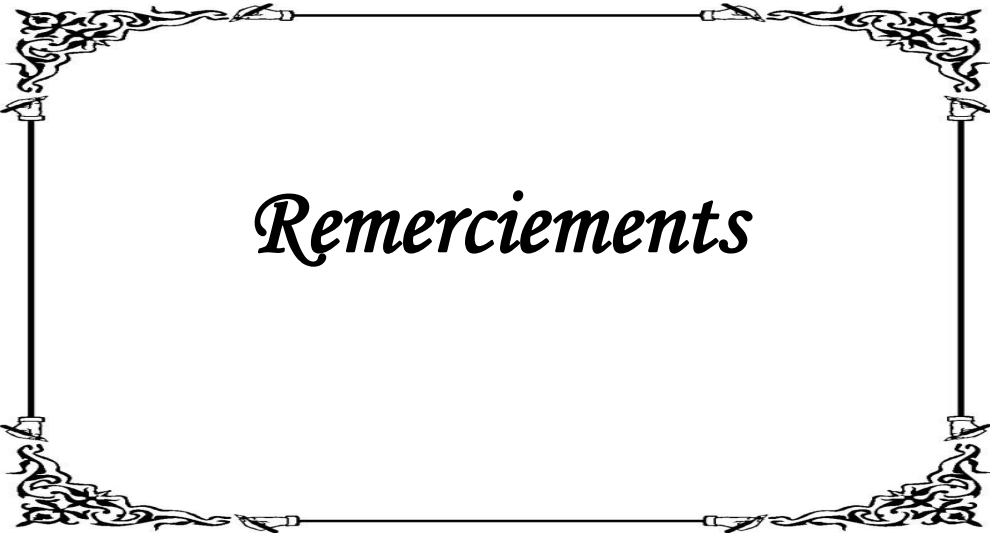
*Tout le personnel de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat*

A

*Tous ceux qui ont participé de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

A

*Tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager
les gens et diminuer leurs souffrances.*



Remerciements

A Notre Maître et Président de thèse
Monsieur Abdelilah O'JILAL
Professeur de l'Enseignement Supérieur
En Oto-Rhino-Laryngologie

Permettez nous de vous exprimer nos sincères remerciements.
C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.

Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un
exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.

Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et
notre grande estime.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur Mohammed NASSIH
Professeur de l'Enseignement Supérieur
En Chirurgie Esthétique et Chirurgie Maxillo-faciale

Je tiens à vous exprimer mes vifs remerciements, ma profonde gratitude et ma reconnaissance pour avoir accepté de diriger ma thèse.

La pleine confiance que vous m'avez accordée dès le début m'a permis de progresser régulièrement.

Je voudrais aussi vous remercier pour le temps que vous m'avez consacré et la patience avec laquelle vous avez accompagné mon travail tout le long de cette thèse.

D'ailleurs, les conseils que vous m'avez prodigués pendant la recherche bibliographique et la rédaction ont toujours été clairs et appropriés, me facilitant ainsi la tâche et me permettant d'aboutir à la production de ce manuscrit de thèse.

Que ce travail, si modeste qu'il soit, puisse être message de mes sentiments les plus respectueux.

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Abdellah EL MAGHRAOUI
Professeur de l'Enseignement Supérieur
En Rhumatologie

Je vous remercie vivement de l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à notre travail en acceptant de siéger dans le jury de thèse.

Veuillez accepter, Monsieur, ce travail en gage de notre estime, de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Malik BOULAADAS
Professeur de l'Enseignement Supérieur
En Chirurgie Esthétique et Chirurgie Maxillo-Faciale

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre modeste travail.

Veillez accepter, Monsieur, l'assurance de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

Sommaire

Introduction	1
Première partie : Rappels	4
A.RAPPEL ANATOMIQUE :	5
1. La mandibule :	5
1-1- Corps :	5
1-2- Les Rami ou les branches montantes :	6
1-3- La vascularisation :	7
1-4- L'innervation :	8
2. L'os maxillaire :	12
2-1Le corps :	12
2-2 Les apophyses (Processus)	13
2-2 La vascularisation :	14
2-3 L'innervation:	14
B. RAPPEL HISTO-PHYSIOLOGIQUE :	15
1. Macroscopie :	15
2. Microscopie :	15
2-1 De la disposition des fibres de collagène :	15
2-2 De son origine embryologique :	16
2-3 Du moment d'apparition du tissu osseux :	17
C.LA PHYSIOLOGIE DU REMANIEMENT OSSEUX :	17
Deuxieme partie : Bisphosphonates	22
A. HISTORIQUE :	23
B. LES DIFFERENTES MOLECULES ET STRUCTURE DE BASE :	24

C. LES PROPRIETES :	26
1. Biologiques :	26
1-1- Inhibition de la calcification dans les tissus mous :	26
1-2- Inhibition de la résorption osseuse :	26
2- Pharmacocinétique et pharmacodynamique :	27
2-1- Absorption :	28
2-2-Distribution :	29
2-3- Biodisponibilité :	29
2-4-Demi-vie :	30
2-5- Métabolisme :	31
2-6- Excrétion et élimination :	31
D. MECANISME D'ACTION DES BISPHOSPHONATES :	32
1- Propriétés anti-angiogénique :	32
2- Propriétés anti-inflammatoire :	33
3- Propriétés anti-résorption :	33
3-1- Action sur les précurseurs des ostéoclastes :	33
3-2- Action sur l'activité des ostéoclastes :	34
3-3- Action sur les ostéoblastes :	35
4- Propriétés anti-tumorales :	37
4-1- Rappel physiopathologique des métastases osseuses :	37
4-2- Mécanisme d'action des bisphosphonates sur les cellules tumorales in vitro :	37
4-2-1- Effet des bisphosphonates sur l'adhésion des cellules tumorales au tissu osseux :	37
4-2-2- Effet des bisphosphonates sur l'invasion tumorale :	38
4-2-3- Effet des bisphosphonates sur la prolifération des cellules tumorales :	38

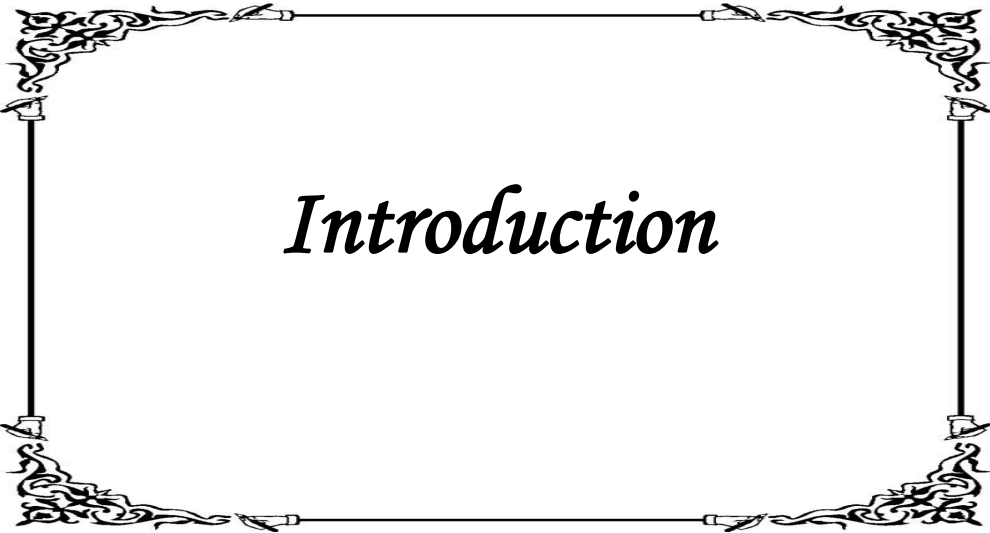
4-3- Effet des bisphosphonates dans la formation des tumeurs et des métastases in-vivo :	39
4-3-1- Effet des bisphosphonates en tumorigenèse :	39
4-3-2- Effet des bisphosphonates dans l'inhibition de la formation des métastases :	39
E. INDICATIONS :	41
1-Bisphosphonates et ostéoporose :	41
2. Bisphosphonates et ostéolyse maligne :	42
3- Bisphosphonates et hypercalcémies malignes :	48
4-Bisphosphonates et lésions ostéolytiques d'origine tumorale :	50
5- Bisphosphonates et maladie de PAGET :	51
6- Bisphosphonates et dysplasie fibreuse:	53
7- Bisphosphonates et ostéogenèse imparfaite :	54
8- Bisphosphonates et algodystrophie:	55
9. Bisphosphonates et syndrome douloureux post-tassement vertébral : .	56
10-Bisphosphonates et rhumatismes inflammatoires :	58
11- Bisphosphonates et Maladie de Gaucher :	59
12- Bisphosphonates et calcifications ectopiques :	59
13- Bisphosphonates et le syndrome de SAPHO :	60
14- Bisphosphonates et les indications parodontales :	61
F.EFFETS INDESIRABLES :	61
1. Atteinte rénale :	62
2. La toxicité :	62
3- Troubles digestifs :	63
4- Atteintes hématologiques :	63
5- Atteintes neurologiques :	63

6- Manifestations oculaires :	63
7- Atteinte du système immunitaire :	63
8- Anomalies métaboliques :	64
9- Risques de fractures :	64
10- Manifestations générales :	64
11- Manifestations buccales :	64
12- Ostéonécrose des maxillaires :	65
Troisième partie : Etude clinique des ostéochimionécroses des maxillaires	66
A-HISTORIQUE :	67
B. EPIDEMIOLOGIE-INCIDENCE	68
1-Incidence :	68
2-Sexe - Age :	70
3-Localisation de l'ostéonécrose :	71
C. ETIOPATHOGENIE :	72
1. Facteurs déclenchant :	73
2. Facteurs de risque :	75
2-1- Facteurs locaux :	75
2-2- Facteurs généraux :	76
2-2-1- Utilisation des bisphosphonates :	76
2-2-2- L'âge :	81
2-2-3- Le tabac et l'alcool :	81
2-2-4- Les pathologies associées :	82
2-2-5- Les médicaments associées :	83
D. PHYSIOPATHOLOGIE :	83
1. Les théories :	84
1-1 Le turn over osseux :	84

1-2 Théorie infectieuse :	85
1-3 Théorie vasculaire :	85
1-4 Rôle de la moelle osseuse :	86
1-5 Théorie de la toxicité directe des bisphosphonates :	86
1-6 Autres hypothèses :	87
E- DIAGNOSTIC POSITIF :	87
1. Circonstances de découverte :	87
2. Signes cliniques :	88
2-1 Phase de latence fonctionnelle:	88
2-2 Phase de début :	88
2-3 Phase d'état :	89
3- Imagerie :	90
3-1 Radiographies standards :	91
3-2 Tomodensitométrie :	91
3-3 Imagerie par résonnance magnétique :	93
3-4 Scintigraphie :	93
4- Examens anatomopathologique et microbiologique :	94
4-1 Macroscopie	94
4-2 Microscopie	94
F- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	95
1- Ostéites :	95
1-1 Ostéites secondaires chroniques et aiguës	95
1-2 Ostéomyélite :	95
2- Ostéoradionécrose :	96
2-1 Epidémiologie et Incidence	96
2-2 Délai d'apparition :	97

2-3 Localisation :	97
2-4 Description clinique :	98
2-5 Signes radiologiques:	98
2-6 Examen anatomopathologique :	99
2-7 Comparaison ostéochimionécrose/ostéoradionécrose :	99
3. Ostéonécrose induite par les corticostéroïdes :	101
4. Cancer invasif local :	101
5. Autres diagnostics :	101
5.1 La dysplasie fibreuse :	101
5-2 La dysplasie osseuse floride :	101
G. LES GRADES DE SEVERITE :	102
H-TRAITEMENT :	103
1- Information :	103
1-1 Patient :	104
1-2 Praticiens :	104
2- Directives relatives à la prévention :	105
3- Mesures préventives pour les patients sujets à un traitement par bisphosphonates:	107
3.1. Avant le traitement :	107
3.1.1. Interrogatoire :	108
3.1.2. Examen clinique :	108
3.1.3. Examen radiologique :	108
3.1.4. Conduite à tenir :	108
3.2.1. Pour les patients présentant des signes d'ostéonécrose :	110
3.2.1.1. Traitement médical :	110
3.2.1.2. Oxygénothérapie hyperbare :	111

3.2.1.3. Traitement chirurgical :.....	112
3.2.1.4. Arrêt des bisphosphonates :	114
3.2.2. Pour l'ostéoporose et la maladie de Paget :	114
3.2.3. Pour les pathologies malignes :	115
K. EVOLUTION :	117
Quatrième Partie : Observation clinique	118
Cinquième partie : Discussion, commentaires et recommandations	124
1. PATIENTS CANDIDATS A UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES.....	129
2. PATIENTS TRAITES PAR BISPHOSPHONATE SANS EVIDENCE D'OSTEONECROSE	130
3. PATIENTS ATTEINTS D'UNE OSTEONECROSE AVEREE	132
Conclusion.....	135
Résumés.....	138
Références	142



Introduction

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques, prescrits essentiellement pour diminuer la résorption osseuse.

Pour avoir démontré leur efficacité dans le traitement de la maladie fracturaire métastatique, leurs indications se sont récemment étendues. De leur prescription classique dans la maladie de Paget, l'ostéoporose ou les dysplasies fibreuses, ils sont à présent très largement utilisés par les oncologues dans la prise en charge du myélome multiple ou des métastases osseuses de tumeurs malignes solides (sein, prostate ...).

Des ostéonécroses maxillo-mandibulaires sont décrites depuis 2003, les premiers cas rapportés par Marx et coll. Depuis des centaines de cas ont été publiés et ce sujet a fait l'objet d'environ 600 publications.

La plupart de ces cas d'ostéonécrose sont survenus avec le pamidronate ou le zolédronate administrés par voie intraveineuse chez des patients traités pour des métastases osseuses de tumeurs solides ou pour un myélome multiple.

Quelques cas ont été observés lors d'un traitement per os pour l'ostéoporose avec l'alendronate ou le risedronate mais l'évolution de l'ostéonécrose est bien différente. De multiples facteurs de risques peuvent jouer un rôle dans le développement de ces ostéonécroses ce qui rend difficile l'évaluation de leur prévalence et, de plus, leur fréquence augmente avec le temps.

Le traitement de ces nécroses osseuses est peu satisfaisant. On ne peut qu'insister sur une attitude préventive et une mise en ordre dentaire performante avant d'instaurer ce type de traitement.

Il existe encore des divergences dans les propositions ou les recommandations pour le traitement de ces ostéonécroses car on ne dispose pas encore de cohortes suffisantes avec un suivi prolongé.

Enfin, il est à souligner l'intérêt et l'importance d'études prospectives qui permettraient peut être mieux de préciser les facteurs de risque associés de survenue d'une ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates et de déterminer les catégories de patients à risque, nécessitant une adaptation de cette thérapeutique.

Le but de ce travail est de montrer, à travers une observation clinique, qu'il existe un risque élevé de survenue d'une ostéonécrose des os maxillaires lors d'un traitement par les bisphosphonates mais également de démontrer les difficultés de prise en charge de ces ostéonécroses et d'insister sur la nécessité de la prévention.

Première partie :
Rappels

A.RAPPEL ANATOMIQUE :

1. La mandibule : [1]

La mandibule est un os membraneux, impair, médian et symétrique, situé à la partie inférieure de la face, constitue à lui seul le squelette de la mâchoire inférieure et de ce fait c'est le seul os mobile du massif cranio-facial.

Elle est initialement formée de deux os, les dentaires, qui fusionnent au cours de la croissance au niveau de la symphyse mentonnière (ou symphyse mandibulaire).

La mandibule est constituée :

- ✧ d'une partie moyenne ou corps concave en forme de fer à cheval
- ✧ de 2 extrémités ou branches s'élevant et montant dans une direction verticale formant un angle presque droit avec le corps, dont la courbe est inscrite dans un plan horizontal.

1-1- Corps :

Le corps mandibulaire, arciforme à convexité antérieure, offre une face externe, une face interne et deux bords : un bord inférieur, libre, et un bord supérieur ou alvéolaire.

Les deux faces du corps maxillaire inférieur sont à peu près verticales; cependant l'externe est légèrement inclinée en haut, tandis que l'interne regarde un peu en bas.

Cette inclinaison des faces du maxillaire provient de ce fait que le corps de l'os comprend deux parties très différentes : le corps proprement dit, arciforme, à concavité postérieure et l'arcade alvéolaire, superposée au corps, arciforme également.

Le corps porte les dents de l'arcade dentaire inférieure, 16 pour l'adulte, 10 pour l'enfant et est creusé d'un canal dentaire inférieur où passe le pédicule du même nom.

1-2- Les Rami ou les branches montantes :

Les branches sont des lames quadrilatères verticales aplaties transversalement et surmontées de deux processus, condyloïde et coronéodien où vient s'insérer le muscle temporal (muscle temporalis), séparés par l'incisure mandibulaire.

Elles présentent :

- ✧ deux faces : externe et interne
- ✧ quatre bords : inférieur, supérieur, antérieur et postérieur.

Elles s'articulent avec l'os temporal par l'articulation temporo-mandibulaire et permettent la mobilité de la mandibule.

Le condyle articulaire de la mandibule est, par l'intermédiaire d'un cartilage méniscal, en contact avec le condyle de l'os temporal au niveau du tubercule zygomatique antérieur.

La face latérale externe du ramus porte l'insertion du muscle masséter. La face interne porte les insertions du muscle ptérygoïdien médial et au niveau du col du muscle ptérygoïdien latéral.

1-3- La vascularisation :

La vascularisation mandibulaire est terminale et est sous la dépendance de l'artère maxillaire, assurée essentiellement par l'artère alvéolaire inférieure qui se termine par l'artère mentonnière au niveau du foramen mentonnier :

➤ Apport vasculaire interne :

- ✧ L'artère alvéolaire inférieure qui se distribue pour le bord basilaire par des rameaux descendants et pour l'os alvéolaire et le bloc incisivo-canin par une branche incisive intra-osseuse. Elle donne aussi un rameau ascendant qui se divise en « T » au niveau des condyles.
- ✧ L'artère sous-mentale ou submentonnière (issue de l'artère faciale) apporte une vascularisation périostée.

➤ Apport vasculaire externe : minime

- ✧ L'artère faciale pour la région de l'angle.
- ✧ L'artère sous mentale pour la table externe. C'est une branche de l'artère faciale par un réseau périosté interne. Le bord basilaire est pratiquement avasculaire.
- ✧ Le ramus est vascularisé par les artères ptérygoidiennes et masséterines.
- ✧ Le condyle et le col sont vascularisés par les artères temporales profondes postérieures et ptérygoidiennes externes.

Il existe des anastomoses entre les deux systèmes mais sont de faible débit.

La région mandibulaire comprise entre l'épine de spix et l'émergence du trou mentonnier bénéficie principalement d'une vascularisation endostée constituant ainsi la zone de prédilection pour la survenue des ostéonécroses.

1-4- L'innervation : [2]

L'innervation de la mandibule est assurée par le nerf alvéolaire inférieur (V3), branche du nerf trijumeau (V), qui, dans son trajet classique, est satellite de l'artère et de ses branches terminales.

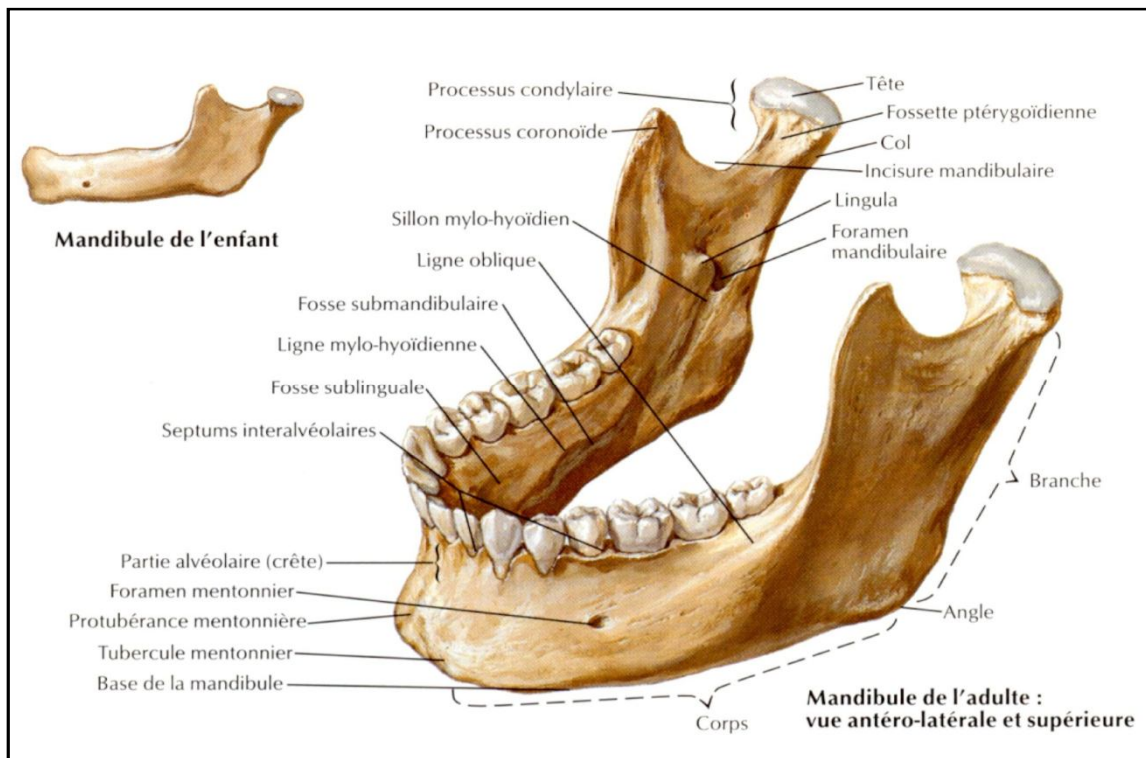


Figure 1 : vue antéro-latérale et supérieure de la mandibule [9]

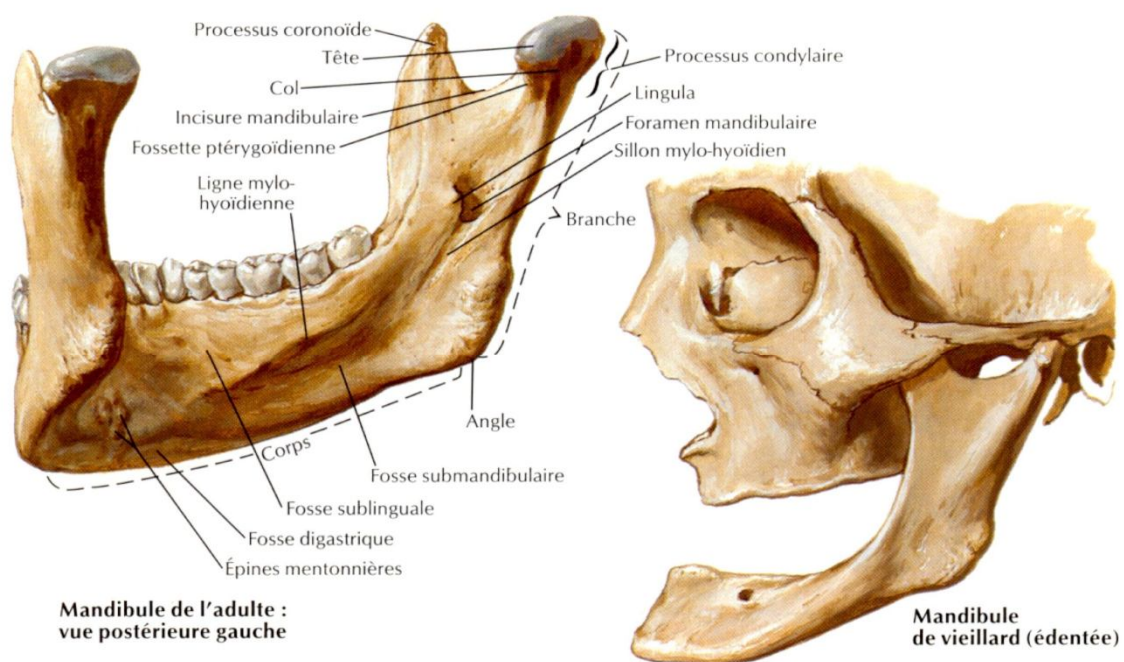


Figure 2 : Vue postérieure gauche de la mandibule [9]

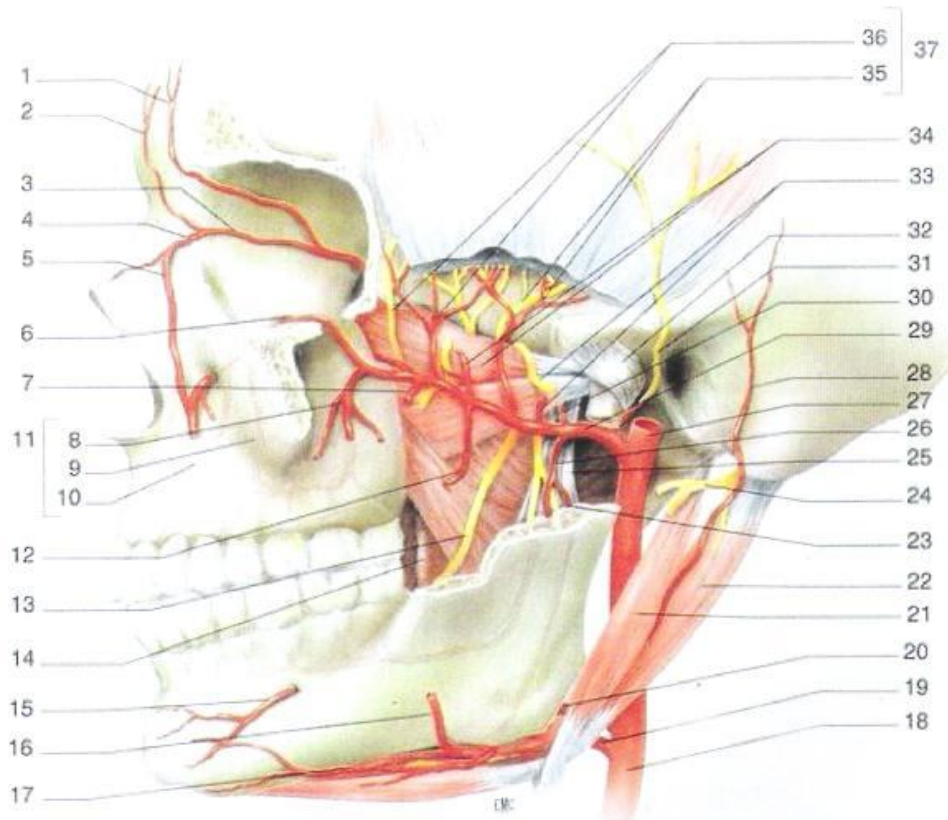


Figure 3 : Vascularisation artérielle des os maxillaires [31]

1. Artère supraorbitaire ; 2. Artère supratrochléaire ; 3. Artère nasale dorsale ; 4. artère angulaire ; 5. Artère temporale antérieure ; 6. Artère infraorbitaire ; 7. Artère sphéno-palatine ; 8. Artère palatine descendante ; 9. Artère alvéolaire postérosupérieure ; 10. Artère buccale ; 11. Artère labiale coronaire supérieure ; 12. Muscle buccinateur et canal de Sténon ; 13. Muscle constricteur pharyngé supérieur ; 14. Artère labiale coronaire inférieure ; 15. Glande submandibulaire (sous maxillaire) ; 16. Artère mentale ; 17. Artère faciale ; 18. Artère submentale ; 19. Artère suprahyoïdienne ; 20. Artère carotide externe ; 21. Artère laryngée supérieure ; 22. Artère thyroïdienne supérieure ; 23. Artère cricoïdienne ; 24. Artère carotide commune gauche ; 25. Artère vertébrale ; 26. Artère subclavière ; 27. Muscle scalène antérieur ; 28. Tronc thyrocervical ; 29. Artère suprascapulaire ; 30. Tronc costocervical ; 31. Muscle scalène moyen ; 32. Artère cervicale transverse ; 33. Artère thyroïdienne inférieure ; 34. Artère cervicale ascendante ; 35. Tronc sympathique ; 36. Nerf cervical cardiaque supérieur ; 37. Nerf phrénique.

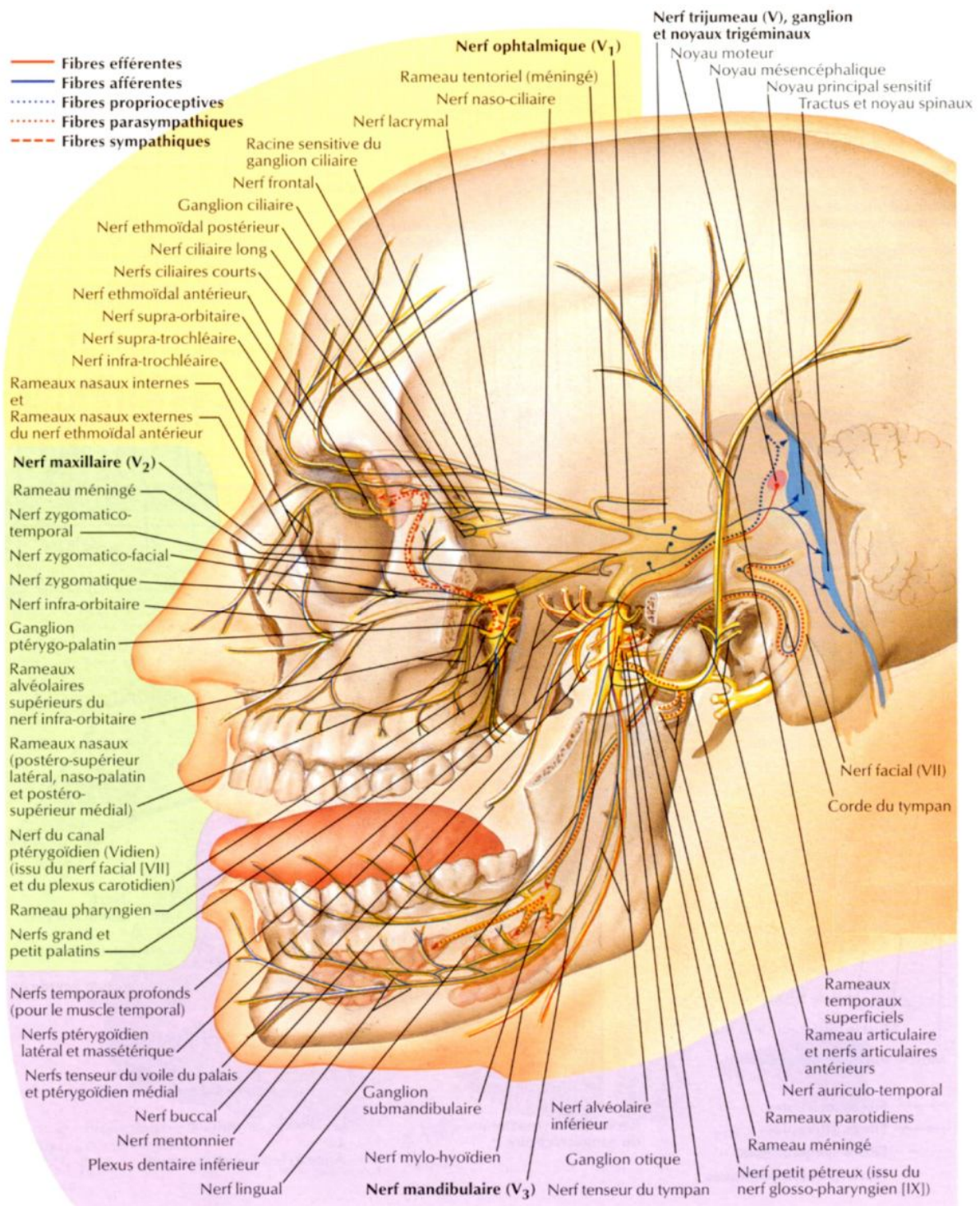


Figure 4 : Innervation des maxillaires [9]

2. L'os maxillaire : [3]

C'est un os pair et symétrique qui s'articule avec presque tous les os de la face et avec son homologue formant ainsi l'arcade dentaire supérieure.

Sa morphologie globale est celle d'une pyramide dont le sommet est latéral et la base médiale.

Il présente un corps avec quatre faces (jugale, orbitaire, infra-temporale, nasale) et quatre processus (frontal, palatin, zygomatique, alvéolaire).

2-1Le corps :

Le corps du maxillaire est pyramidal et creusé du sinus maxillaire qui s'ouvre dans le méat moyen, il présente :

- ✧ Une face antéro-latérale ou jugale en rapport direct avec la face profonde de la joue.
- ✧ Une face supérieure ou orbitaire, elle constitue la plus grande partie du plancher de l'orbite. Elle est parcourue par la gouttière puis le canal infra-orbitaire par où passe le pédicule infra-orbitaire.
- ✧ Une face postéro-latérale ou infra-temporale présente une convexité postérieure et médiale appelée tubérosité maxillaire ; elle est en rapport avec les espaces profonds de la face.
- ✧ Une face interne qui présente à décrire deux parties ; une supérieure nasale et une inférieure buccale, séparées par une large lame horizontale appelée l'apophyse palatine.

2-2 Les apophyses (Processus)

Le processus frontal s'articule avec l'os frontal. Il répond sur la partie médiale à la cavité nasale. Latéralement, il est directement en rapport avec le sac lacrymal.

Le processus palatin constitue, avec son homologue controlatéral, la partie antérieure du palais dur. Séparant ainsi la cavité nasale de la cavité buccale.

Le processus zygomatique s'articule avec l'os du même nom. Il semble prolonger le sommet de la pyramide et présente une direction relativement horizontale.

Le quatrième processus du maxillaire ou processus alvéolaire, inférieur et arciforme, est creusé par les alvéoles dentaires au nombre de huit. L'alvéole canine est la plus profonde.

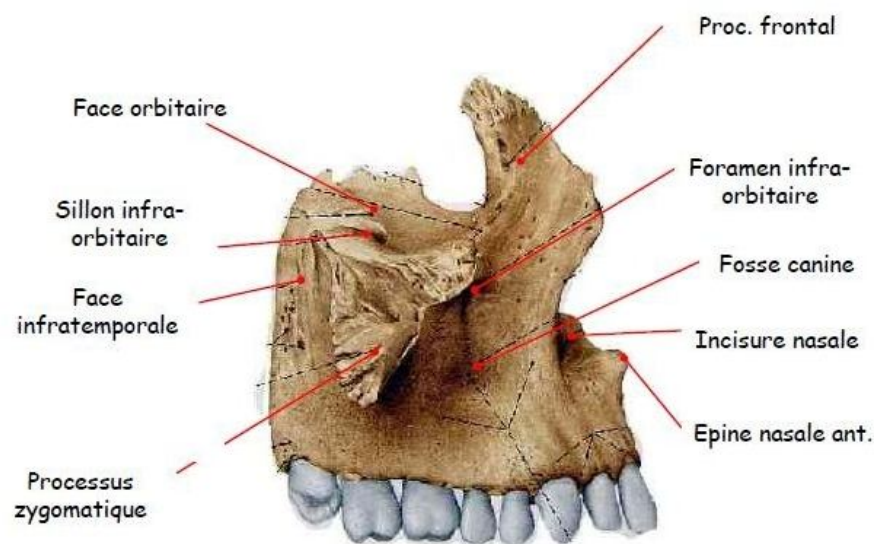


Figure 5 : Vue latérale de l'os maxillaire

2-2 La vascularisation :

Elle est sous la dépendance des branches de l'artère maxillaire interne.

✧ Apport externe : assuré par un réseau sous périoste constitué par l'artère sous orbitaire, l'artère antro-palatine et l'artère jugale.

✧ Apport interne :

- Artère sous orbitaire pour le bloc incisivo-canin.
- Artère antro-alvéolaire de Jacques pour le bloc prémolo-molaire.
- Artère sphéno-palatine et palatine postérieure.

Ces deux réseaux sont anastomosés entre eux au niveau de la muqueuse palatine assurant ainsi une meilleure vascularisation du maxillaire, ce qui explique la moindre fréquence des ostéonécroses maxillaires par rapport à la mandibule.

2-3 L'innervation:

L'innervation de l'os maxillaire est assurée par le nerf alvéolaire supérieur (antérieur, postérieur, moyen) venant du nerf maxillaire (V2).

B. RAPPEL HISTO-PHYSIOLOGIQUE : [4,5,6,7]

L'os est une structure en perpétuel renouvellement.

1. Macroscopie :

Le tissu osseux est constitué d'os cortical ou compact et d'os trabéculaire ou spongieux, l'ensemble étant entouré d'une enveloppe externe, le périoste, sauf au niveau du cartilage articulaire et aux endroits d'insertion des tendons et des ligaments. L'os cortical est plus rigide que l'os spongieux.

2. Microscopie :

Histologiquement on peut classer le tissu osseux en fonction :

2-1 De la disposition des fibres de collagène :**➤ De l'os fibreux réticulé ou os immature :**

Les fibres de collagène allongées sont dispersées sans organisation particulière dans la matrice.

Cet os est de faible résistance mécanique. On peut le voir chez le fœtus ou lors de la réparation des fractures.

➤ L'os fibreux fasciculé :

Les fibres de collagène de ce tissu osseux s'entremêlent avec celles des ligaments et des tendons qui s'y attachent, comme c'est le cas de l'os alvéolaire.

➤ **L'os lamellaire ou os mature :**

Les fibres de collagène sont déposées en lamelles concentriques pour former les ostéones.

Au sein d'une lamelle, les fibres sont parallèles entre elles mais forment des angles variables proches de 90° avec les fibres des lamelles adjacentes.

Ce type d'os est mécaniquement résistant, comme celui qu'on retrouve au niveau des os maxillaires.

2-2 De son origine embryologique :

➤ **Os endochondral :**

L'élaboration du tissu osseux commence par une ébauche cartilagineuse qui se calcifie, et qui sera progressivement détruite et remplacée par du tissu osseux.

L'ossification endochondrale forme essentiellement l'os spongieux. Elle concerne les os longs des membres, les côtes, la colonne vertébrale ou certains os du squelette crânio-facial comme la base du crâne, le septum nasal ou le condyle mandibulaire.

➤ **Os membraneux :**

C'est l'élaboration directe du tissu osseux à partir des tissus mésenchymateux environnants.

Le processus d'ossification membranaire intéresse les os dit de membrane comme la calotte crânienne, le corps de la mandibule, le maxillaire et le palais.

2-3 Du moment d'apparition du tissu osseux :

• Primaire : tissu osseux fibreux réticulé formé durant l'embryogenèse. Il est mécaniquement moins résistant que les tissus osseux secondaire et tertiaire.

• Secondaire (ou de renouvellement) : durant la vie embryonnaire, l'os primaire va être rongé par les ostéoclastes et en partie remanié de manière à obtenir un tissu osseux où les fibres de collagène sont d'avantage orientées.

• Tertiaire : après la naissance, l'os secondaire va être à son tour remodelé. C'est à ce moment qu'apparaissent les systèmes haversiens, consistant en une multitude de canaux parallèles creusés dans l'os secondaire et comblés en partie par des lamelles concentriques d'os. C'est le cas des os maxillaires.

C.LA PHYSIOLOGIE DU REMANIEMENT OSSEUX :

Le tissu osseux est une structure dynamique en perpétuel remaniement. On distingue des phénomènes de modelage et de remodelage. Le modelage qui permet la mise en forme des os, intervient principalement au cours de la croissance [8].

Le tissu osseux doit permettre :

- ✧ La formation adaptée du squelette durant la croissance.
- ✧ La conservation de ses propriétés mécaniques et leur adaptation aux contraintes.
- ✧ La réparation des fractures et la mise à disposition du calcium qu'il stocke [4,7].

Le remodelage permet le renouvellement du tissu osseux, en remplaçant l'os âgé ou altéré par un os jeune [8].

Ce remodelage osseux est sous la dépendance de deux phénomènes, l'ostéogenèse et l'ostéolyse, c'est l'équilibre entre ces deux processus qui permet le maintien de l'intégrité de la masse osseuse et le maintien de l'homéostasie calcique.

La régulation du remaniement osseux se fait par voie hormonale ou mécanique. [4,7]

Pour le remodelage (résorption puis formation), l'unité fonctionnelle est constituée par deux types de cellules, les ostéoclastes et les ostéoblastes.

Les ostéoclastes, cellules géantes multinucléées, d'origine macrophagique, sont responsables de la résorption osseuse : ils détruisent l'os âgé ou altéré en quelques jours. Les ostéoblastes sont des cellules mésenchymateuses qui synthétisent en quelques semaines une nouvelle matrice osseuse.

Il existe un équilibre dans le remodelage qui permet l'homéostasie de la masse osseuse au cours de la vie adulte.

Un troisième type cellulaire, les ostéocytes, dont la fonction a été peu étudiée, joue un rôle important dans le transport de substances organiques et inorganiques à l'intérieur de l'os. Le cycle de remodelage osseux comporte plusieurs phases qui se déroulent sur environ 150 jours [8].

➤ **Phase de repos :**

La surface de l'os est recouverte de cellules bordantes qui servent de couche de protection pour l'os sous-jacent.

➤ **Phase d'activation des ostéoclastes :**

Sous l'action des facteurs ostéorésorbants (PTH, vitamine D3 et PGE 2), les cellules bordantes libèrent l'accès aux ostéoclastes qui rentrent en contact avec la matrice osseuse.

Les ostéoblastes sont indispensables à la mise en place du programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en pré-ostéoclastes, puis en ostéoclastes et enfin en ostéoclastes actifs, grâce à l'action du M-CSF et de deux autres molécules, l'OPG et le RANKL qui se fixe sur son récepteur ostéoclastique, le RANK

➤ **Phase de résorption ostéoclastique :**

La résorption osseuse ostéoclastique comprend plusieurs étapes : la prolifération des précurseurs des ostéoclastes, la différenciation des précurseurs en ostéoclastes mononucléés, leur fusion pour donner les ostéoclastes multinucléés, la formation de la zone claire et de la bordure plissée lors de leur activation.

➤ **Phase de transition :**

Quand l'ostéoclaste a creusé une lacune, il disparaît par apoptose et il est remplacé par des macrophages qui régularisent le fond de la lacune.

➤ **Phase de synthèse :**

Lorsque la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune (ou ligne cémentante), se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice non minéralisée (tissu ostéoïde) qui comble la lacune.

Plusieurs hormones (oestrogènes, androgènes et vitamine D) et de nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoclastes (FGF 2, TGF β , IGF et BMPs) stimulent la production de la matrice osseuse et jouent un rôle essentiel dans l'ostéogénèse.

A la fin de la phase de formation, les ostéoblastes disparaissent par apoptose ou se retrouvent inclus dans la matrice ostéoïde sous forme d'ostéocytes.

➤ **Phase de minéralisation :**

La minéralisation commence sur le front de minéralisation. Les phosphatases alcalines osseuses initieraient la minéralisation du tissu ostéoïde en influençant la concentration locale en ions calcium et phosphates.

L'ostéocalcine augmente la concentration locale du calcium extracellulaire et de la vitamine D3 ; pour mémoire, cette dernière permet l'absorption intestinale du calcium et favorise sa fixation sur l'os.

➤ **Phase de repos :**

Les ostéoblastes qui n'ont pas disparu par apoptose, se transforment en cellules bordantes.

Après la fin de la croissance, l'os continue à subir un remodelage permanent. La masse de l'os spongieux représente 20 % du squelette avec un turnover de 80 %, celle de l'os cortical 80 % avec un turnover de 20 %.

On considère qu'environ 10 % du squelette se renouvelle chaque année, ce qui signifie que la totalité du squelette est renouvelée tous les dix ans.

L'altération du processus de remodelage et/ou du couplage entre résorption et formation de l'os entraîne des modifications importantes de l'architecture et de la densité osseuses qui peuvent aboutir à long terme à une ostéoporose, une ostéomalacie ou une maladie ostéocondensante [8].

*Deuxième partie :
Bisphosphonates*

A. HISTORIQUE :

Les bisphosphonates sont connus depuis longtemps; ils ont été synthétisés pour la première fois en 1865.

Ce sont des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique (Fig.6) [10]. Ils ont été utilisés dans les industries du textile, dans les fertilisants et également en plomberie et en dentisterie pour déloger la plaque.

Les bisphosphonates ont montré un effet bénéfique in vivo dans la prévention des calcifications des tissus mous (artères, reins, peau...) grâce à leur action sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles.

Ils sont ainsi utilisés dans le traitement de certaines affections calcifiantes et perturbent la minéralisation des tissus normalement calcifiés.

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse. Ils sont absorbés par les ostéoclastes, perturbent leur fonctionnement et induisent leur apoptose, [24] ce qui leur confère leur utilité thérapeutique actuelle dans les affections telles que la maladie de Paget, le myélome multiple et l'ostéoporose [25].

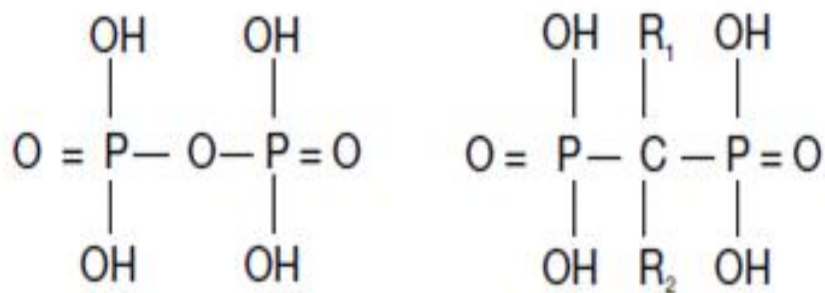


Figure 6 : Analogie de la structure des pyrophosphates et de celle des bisphosphonates [8].

B. LES DIFFERENTES MOLECULES ET STRUCTURE DE BASE :

Trois générations de bisphosphonates se sont succédé, améliorant la biodisponibilité du produit actif et son potentiel antirésorption [28].

Les bisphosphonates de première génération, sans groupement amine, sont incorporés dans la chaîne phosphate de l'ATP pour former une molécule non hydrolysable qui induit l'apoptose des ostéoclastes [24]. Le premier utilisé était l'étidronate avec une faible puissance et une tendance à produire l'ostéomalacie [27].

Les amino-bisphosphonates (deuxième et troisième génération) interfèrent avec la voie du mévalonate en inhibant la farnesyl pyrophosphate synthase et ainsi la production de farnesyl pyrophosphate et de geranyl pyrophosphate nécessaires à l'activité des ostéoclastes.

Le zolédronate et le pamidronate inhibent l'angiogenèse et peuvent induire des nécroses osseuses avasculaires [24]. De ce fait le zolédronate est 10.000 fois plus puissant que l'étidronate [11,13] ou 20.000 fois plus puissant selon d'autres auteurs [14].

Le pyrophosphate inorganique (P - O - P) a la propriété de se lier aux cristaux de phosphate de calcium et de bloquer aussi bien leur formation que leur dissolution. In vivo cependant, des pyrophosphatases hydrolysent rapidement ce pyrophosphate et le rendent inactif. (Tableau 1)

Tableau 1 : Bisphosphonates commercialisés : structure moléculaire, mode d'administration et puissance (d'après Bartl R. [14,29])

DCI (substance active)	Nom commercial	R1	R2	Administration	Puissance	Indications
Bisphosphonates de première génération						
Etidronate ou Acide étidronique	Didronel® Osteodidronel®	OH	CH3	Orale	1	Otéoporose
Clodronate ou Acide clodronique	Bonefos®, Clastoban®, Lytos®	Cl	Cl	Orale ou Parentérale	10	Oncohématologie
Tiludronate ou Acide tiludronique	Skelid®	H	S-CL	Orale	10	Maladie de Paget
Bisphosphonates de deuxième génération						
Pamidronate ou Acide pamidronique	Aredia®, Ostepam®, Pamidrin®, Paminject®	OH	CH2- CH2- NH2	Parentérale	100	Oncohématologie Maladie de Paget
Alendronate ou acide alendronique	Fosamax®	OH	CH2- CH2- CH2- NH2	Orale	1000	Ostéoporose
Bisphosphonates de troisième génération						
Risédrone ou Acide risédronique	Actonel®	OH	CH-N	Orale	5000	Ostéoporose Maladie de Paget
Ibandronate ou Acide ibandronique	Bondronat®, Bonviva®	OH	CH2- CH2- N. C5 H11	Orale ou Parentérale	10.000	Ostéoporose Oncohématologie
Zolédronate ou Acide zolédronique	Zométa®, Aclasta®	OH	CH2- N N	Parentérale	20.000	Ostéoporose Oncohématologie Maladie de Paget

La recherche de composés dotés des mêmes propriétés, mais résistants à l'hydrolyse, a abouti à la découverte des bisphosphonates (P-C-P). Ces analogues structuraux des pyrophosphates ont une puissante activité inhibitrice de la résorption osseuse. C'est cette propriété qui est utilisée en clinique.

C. LES PROPRIETES :

1. Biologiques : [10, 8, 50]

Les bisphosphonates ont deux principaux effets biologiques. Ils inhibent la calcification dans les tissus mous et ils inhibent la résorption osseuse.

1-1- Inhibition de la calcification dans les tissus mous :

Les bisphosphonates ont une propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium endogène ce qui leur permet de prévenir les calcifications ectopiques. Ces calcifications extra-osseuses sont prévenues aussi par l'effet des bisphosphonates sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles.

En effet en empêchant l'accumulation des lipoprotéines dans les macrophages, qui représente la première phase du processus d'athérosclérose, les bisphosphonates ont un effet bénéfique dans les calcifications artérielles.

Ils ont récemment été utilisés dans le traitement des calcifications intracérébrales.

1-2- Inhibition de la résorption osseuse :

Les bisphosphonates se fixent de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux.

Les ostéoclastes absorbent les bisphosphonates et perdent leur fonction ce qui entraîne leur apoptose.

Les bisphosphonates simples, qui ne possèdent pas de groupement amine dans leur radical R₂, se substituent à l'ATP pour former un métabolite cytotoxique. Par contre les amino-bisphosphonates interfèrent avec les mécanismes de signalisation intracellulaire entraînant l'inhibition de l'activité de résorption des ostéoclastes.

2- Pharmacocinétique et pharmacodynamique :

Les bisphosphonates sont actuellement le traitement le plus largement utilisé dans les troubles squelettiques communs.

Ils ont des propriétés pharmacologiques uniques qui les distinguent des autres thérapies, y compris l'assimilation sélective dans le squelette préférentiellement aux sites avec le remodelage accru de l'os.

La connaissance de leur pharmacologie est essentielle pour des résultats cliniques optimaux et minimalisation du risque d'effets indésirables. Dans la théorie, l'étude de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie peut améliorer la prise de décision clinique et peut mener au choix du bisphosphonate approprié, sa voie d'administration et le dosage pour chaque patient.

En pratique, cependant, les données publiées sont jusqu'ici plutôt sous optimales, parfois d'interprétation délicate et les conclusions formulées ne sont pas souvent entièrement soutenues par les données.

2-1- Absorption :

Les bisphosphonates sont actuellement administrés oralement ou idéalement par voie intraveineuse.

Les bisphosphonates oraux sont absorbés partout dans le système gastro-intestinal par transport paracellulaire avec une meilleure absorption au niveau des segments ayant une grande surface [32].

Il y a de petites différences dans le degré d'absorption parmi les bisphosphonates. Elle est très basse dans les bisphosphonates contenant de l'azote (les N-bisphosphonates) comme l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate, qui ont une absorption d'environ 0.7 % [33].

Les bisphosphonates sans un atome d'azote dans leur chaîne latérale, comme le clodronate et l'etidronate semblent avoir légèrement une plus haute absorption à 2-2.5 % [33].

Plusieurs tentatives d'augmenter la biodisponibilité orale basse des bisphosphonates ont échoué. L'absorption diminue encore plus en présence de la nourriture, de calcium, de magnésium ou d'aluminium contenus dans les boissons, mais peut augmenter en présence de pH gastrique élevé [32, 34].

Beaucoup de ces effets ont été largement examinés menant à la conclusion que la biodisponibilité orale est semblable pour tous les composés et ne peut pas déterminer le choix d'un bisphosphonate.

2-2-Distribution :

De précédentes études ont montré que les bisphosphonates ne sont pas immédiatement excrétés par le rein, ils sont pris principalement par l'os, mais un peu aussi par les tissus mous comme le foie, le rein et la rate [35].

Malgré la concentration sur la biodistribution des bisphosphonates à l'os, notre connaissance chez l'Homme est toujours limitée. Cela a été un défi d'évaluer quantitativement la quantité des bisphosphonates prise pendant le premier passage par l'os [36].

2-3- Biodisponibilité :

La biodisponibilité des formes orales est inférieure à 5% (0.7% pour alendronate, 0.3% pour pamidronate, et environ 3% pour étidronate [30]) avec des variations individuelles importantes. Elle est entravée par le bol alimentaire et surtout par les composés calciques avec qui les bisphosphonates forment des complexes inabsorbables [38].

L'administration en intra-veineuse permet d'obtenir une biodisponibilité de plus de 50% pour l'incorporation dans la matrice osseuse [30].

Tableau 2 : Biodisponibilité des différentes molécules de bisphosphonates [8].

Bisphosphonates	Biodisponibilité (taux)
Zoledronate Zometa® (IV)	55-77 %
Pamidronate Arédia® (IV)	45-80 %
Ibandronate Bondronate® (IV) Bonviva® (IV- per os)	40 %
Alendronate Fosamax® (per os)	0,64 %
Risédrone Actonel® (per os)	< 1 %
Ibandronate Bondronate® (per os)	0,6 %

2-4-Demi-vie :

La demi-vie plasmatique des bisphosphonates est courte, de l'ordre de une à quelques heures, car une grande partie est rapidement captée par le squelette et le reste éliminé par le rein. La demi-vie osseuse, par contre, est très longue, environ un an [40].

Ils ont un effet rémanent, on observe la présence d'un effet thérapeutique de l'alendronate 5ans après la suspension du traitement.

La demi-vie de l'alendronate est estimée à plus de 12ans, celle du zolédronate pourrait être supérieure à 20ans. Même après interruption de l'administration des bisphosphonates, un relargage de proximité par l'os nécrotique est possible [39].

2-5- Métabolisme :

Contrairement au pyrophosphate naturel, les bisphosphonates ne peuvent pas être métabolisés car l'atome de carbone est résistant à l'hydrolyse par les phosphatases alcalines. Les bisphosphonates sont métaboliquement très stables [37].

2-6- Excrétion et élimination :

Après une injection intraveineuse des bisphosphonates, on s'aperçoit qu'une très faible proportion est retrouvée dans les fèces (0,36%) durant 24h, confirmant l'absence d'excrétion biliaire.

Le rein est le seul moyen d'excrétion des bisphosphonates, puisque des études [30] indiquent qu'après injection intraveineuse des bisphosphonates, la fixation se fait particulièrement au niveau de l'os et le reste est excrété par les reins.

Dans le tissu osseux, le rapport entre l'excrétion et la résorption locale des bisphosphonates conditionne leur état de concentration intra-osseux [30].

L'élimination plasmatique des bisphosphonates est très rapide. Elle est due, d'une part à l'excrétion rénale, et d'autre part à la fixation au niveau de l'os.

D. MECANISME D'ACTION DES BISPHOSPHONATES :

Les bisphosphonates présentent plusieurs propriétés. Ils ont une propriété anti-angiogénique, anti-inflammatoire, anti-résorption et anti-tumorale.

Ces propriétés particulières anti résorption et anti-angiogénique des bisphosphonates pourraient poser problème lors de la mise en place d'implants pour leur ostéo-intégration.

1- Propriétés anti-angiogénique : [10, 8, 50-54]

L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux dans les processus de réparation ou de croissance. Les bisphosphonates possédant un groupement amine auraient cette propriété d'être anti-angiogénique, ce qui participerait à la diminution de la vascularisation.

Ils diminueraient la prolifération des cellules endothéliales, augmenteraient leur apoptose, diminueraient la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de V.E.G.F. (Vascular Endothelial Growth Factor) [51].

Les ostéonécroses seraient donc très certainement d'origine ischémique. Le zolédronate et l'ibandronate auraient la capacité d'inhiber l'angiogenèse ou la néovascularisation, processus nécessaire à la croissance tumorale et à la dissémination métastatique.

2- Propriétés anti-inflammatoire : [10, 55]

Les bisphosphonates auraient une propriété anti-inflammatoire en inhibant certaines cytokines. Le pamidronate serait un traitement efficace pour certaines personnes atteintes du syndrome SAPHO et ne répondant pas ou plus au traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), corticostéroïdes ou méthotrexate.

3- Propriétés anti-résorption : [10, 8, 51]

Compte tenu de la distribution élective des bisphosphonates au niveau de l'os, ceux-ci exerceront préférentiellement une action sur les ostéoblastes, les ostéoclastes et leurs précurseurs [58]. (Fig2, Fig3)

3-1- Action sur les précurseurs des ostéoclastes :

Il a été montré in vitro que différents bisphosphonates (clodronate, pamidronate, alendronate, olpadronate) inhibent le recrutement et la différenciation des précurseurs ostéoclastiques présents dans la moelle osseuse.

Cette inhibition de l'ostéoclastogenèse par les bisphosphonates serait toutefois indirecte. Il a été démontré qu'il est nécessaire de cultiver les précurseurs ostéoclastiques en présence d'ostéoblastes pour observer une inhibition de l'ostéoclastogenèse.

Les bisphosphonates agissent sur l'ostéoclastogenèse par l'intermédiaire des cellules de la lignée ostéoblastique [58].

3-2- Action sur l'activité des ostéoclastes :

Différentes cibles intracellulaires pour les bisphosphonates ont été identifiées :

- ✧ Les bisphosphonates (étidronate, clodronate, pamidronate, alendronate) inhibent la sécrétion par les ostéoclastes de protons nécessaires à la dissolution du minéral osseux [62].
- ✧ La formation de l'anneau d'actine nécessaire à la polarisation des ostéoclastes et à leur attachement à la matrice osseuse est également inhibée par les bisphosphonates [60].
- ✧ L'alendronate inhibe les thyrosines phosphatases impliquées dans la déphosphorylation des protéines [63].
- ✧ Les bisphosphonates induisent une apoptose des ostéoclastes, les mécanismes d'induction de l'apoptose dans les ostéoclastes diffèreraient selon la structure des bisphosphonates.

Les non-aminobisphosphonates (étidronates, clodronate) sont métabolisés en analogues cytotoxiques de l'adénosine triphosphate non hydrolysable par les ostéoclastes.

A haute concentration, ils sont responsables d'une inhibition de 1TP/ADP translocase, entraînant une perte du potentiel membranaire des mitochondries et l'induction directe de l'apoptose des ostéoclastes [39].

3-3- Action sur les ostéoblastes :

Une inhibition de la résorption osseuse est observée lorsque le milieu conditionné provenant des ostéoblastes traités avec les bisphosphonates est mis au contact des ostéoclastes.

Certains auteurs [65] suggèrent que les bisphosphonates stimuleraient la sécrétion par les ostéoblastes d'un facteur soluble inhibiteur de la résorption osseuse ou, au contraire, diminueraient la sécrétion d'un facteur stimulateur de la résorption osseuse [65].

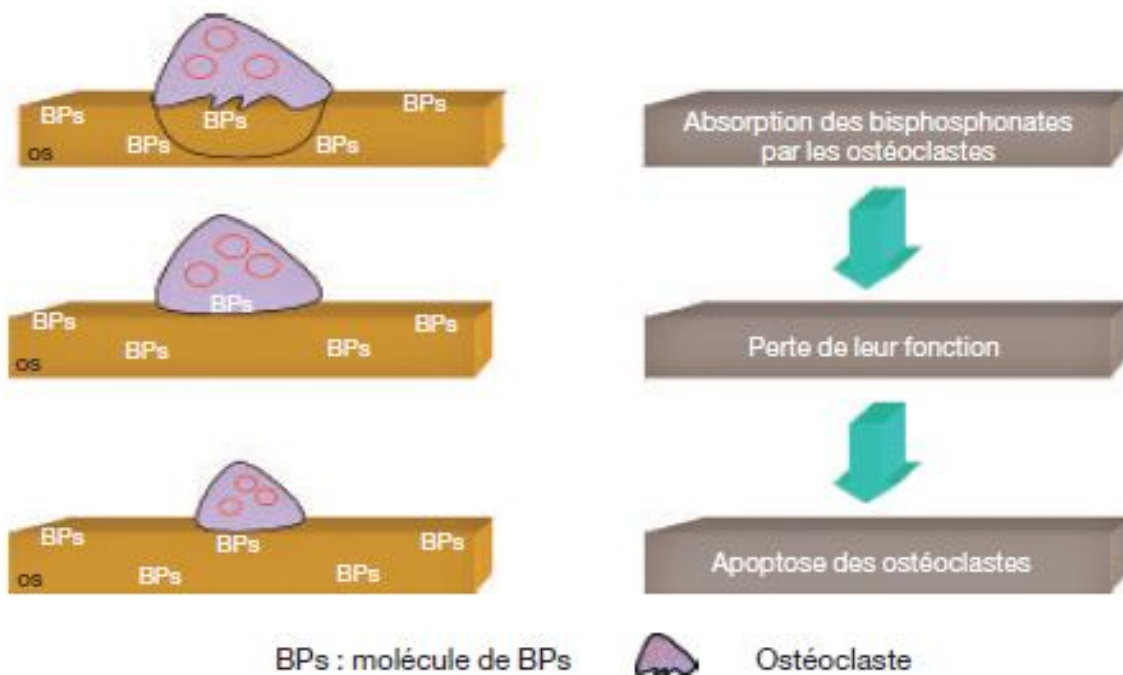


Figure 7 : Effets des bisphosphonates sur les ostéoclastes [8].

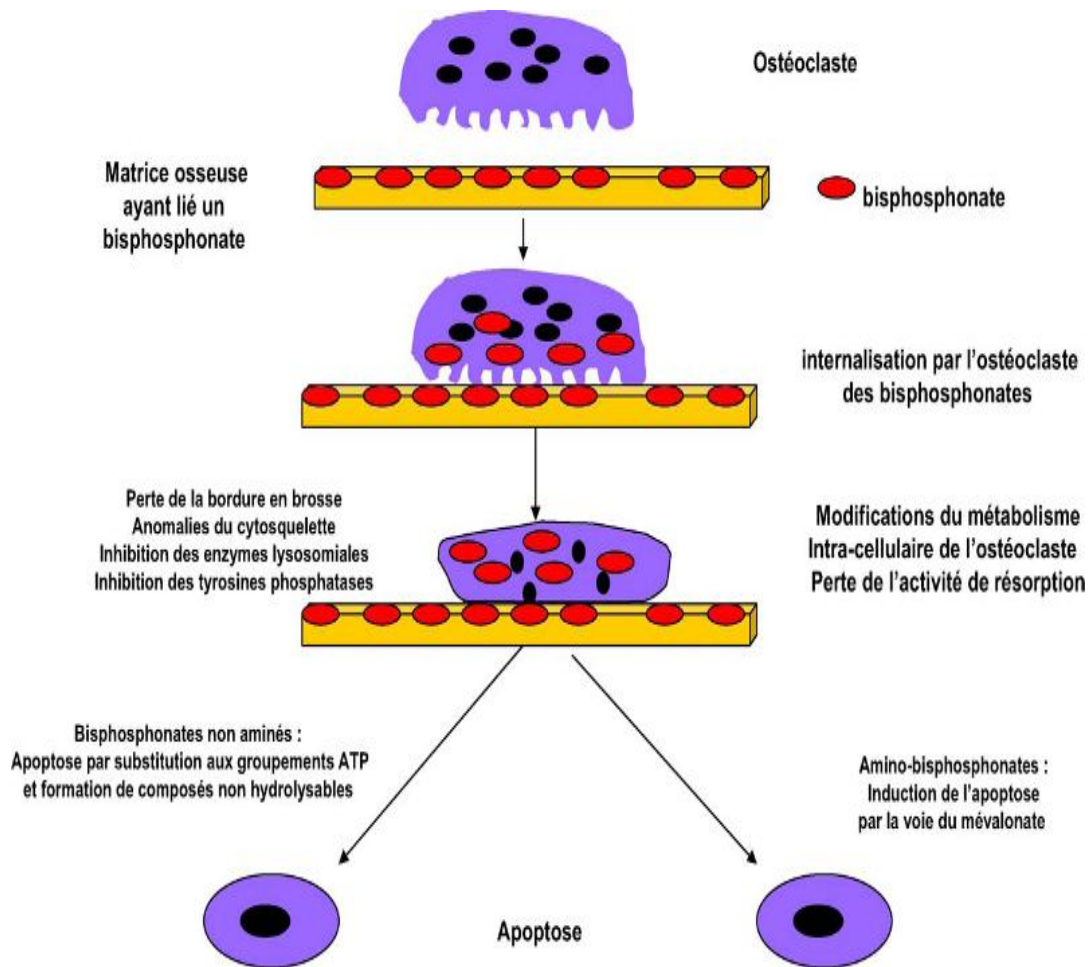


Figure 8 : Schéma du mécanisme d'action des bisphosphonates [41].

4- Propriétés anti-tumorales : [10, 51, 56]

Les bisphosphonates ont une action anti-tumorale propre. On les utilise en oncologie pour le traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse.

Les aminobisphosphonates auraient cette propriété anti-tumorale en diminuant l'adhésion des cellules tumorales à la matrice osseuse, en diminuant la prolifération des cellules tumorales et en augmentant l'apoptose de celles-ci.

4-1- Rappel physiopathologique des métastases osseuses :

Quelque soit la nature d'une métastase osseuse, ostéocondensante dans le cancer de prostate, ou lytique dans les cancers du rein et de la vessie, on observe toujours les mêmes modifications initiales; à savoir l'association d'une ostéolyse locale et la libération de facteurs de croissance qui vont être responsables de l'auto entretien d'un milieu favorable à la progression métastatique. Il s'agit d'un principe général bien identifié et qui explique en partie la difficulté de traiter les métastases osseuses par des traitements conventionnels comme la chimiothérapie [66].

4-2- Mécanisme d'action des bisphosphonates sur les cellules tumorales in vitro :

4-2-1- Effet des bisphosphonates sur l'adhésion des cellules tumorales au tissu osseux :

Les bisphosphonates agissent directement sur ces cellules tumorales pour inhiber leur attachement à la matrice osseuse minéralisée [58].

Les cellules des lignées humaines des carcinomes mammaires et prostatiques adhèrent fortement à la matrice osseuse minéralisée [67,68].

Le fait que les bisphosphonates soient moins actifs sur les cellules tumorales lorsqu'ils sont pré-absorbés sur le minéral osseux s'explique vraisemblablement par leur faible biodisponibilité [69].

4-2-2- Effet des bisphosphonates sur l'invasion tumorale :

L'invasion tumorale est due à la migration des cellules tumorales au travers de la membrane basale dégradée par des métalloprotéases (MMP) produites par ces cellules [69].

L'inhibition de l'invasion des cellules tumorales du cancer de sein par les bisphosphonates est dose-dépendante [71].

L'activité protéolytique des métalloprotéases dépend de la présence d'un atome de zinc situé dans le site catalytique de ces protéases. Les bisphosphonates inhibent l'activité des métalloprotéases en chélatant cet atome de zinc [71].

4-2-3- Effet des bisphosphonates sur la prolifération des cellules tumorales :

Les bisphosphonates inhibent la prolifération des cellules tumorales en bloquant les cellules dans le cycle cellulaire ou/et en induisant l'entrée en apoptose de ces cellules [69].

Des études sur les lignées cellulaires de cancer du sein MCF-7 suggèrent que les bisphosphonates ont un effet apoptotique direct sur les cellules tumorales [73] en activant la voie intrinsèque de l'apoptose.

4-3- Effet des bisphosphonates dans la formation des tumeurs et des métastases in-vivo :

4-3-1- Effet des bisphosphonates en tumorigenèse :

Certains amino-bisphosphonates (alendronate, ibandronate, pamidronate) sont capables grâce à leurs propriétés immunomodulatrices d'inhiber la formation de tumeurs en stimulant la prolifération des cellules $\gamma\delta T$ et d'induire la sécrétion d'interféron γ qui pourrait, secondairement, exercer une activité cytotoxique sur les cellules tumorales [69].

4-3-2- Effet des bisphosphonates dans l'inhibition de la formation des métastases :

L'analyse histomorphométrique des métastases osseuses après traitement des animaux aux bisphosphonates montre une importante diminution du nombre d'ostéoclastes au voisinage des métastases osseuses et la présence d'ostéoclastes apoptotiques, ceci indique qu'il existe une inhibition de la formation des métastases osseuses en rapport avec une inhibition de la résorption osseuse par les bisphosphonates.

Les bisphosphonates inhibent indirectement la croissance de la tumeur en bloquant le relargage des facteurs de croissance et agissent également sur les cellules tumorales en bloquant les stades précoces de la formation des métastases osseuses.

Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'administration d'un bisphosphonate (clodronate) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein sans événements osseux retarde significativement l'apparition des métastases osseuses [58].

Les bisphosphonates ne semblent pas inhiber la formation d'autres types de métastases (poumons, foie) chez les animaux. Par contre, l'association d'un bisphosphonate avec une drogue cytotoxique (doxorubicine, paclitaxel) inhibe la formation de ces différents types de métastases [57].

E. INDICATIONS :

Les bisphosphonates sont un traitement de choix de nombreuses affections osseuses associées à une augmentation de la résorption ostéoclastique

1-Bisphosphonates et ostéoporose :

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse qui entraîne une augmentation du risque de fractures osseuses caractéristiques notamment des vertèbres (sous forme de « tassements » vertébraux), de l'extrémité supérieure du fémur et de l'extrémité distale de l'avant-bras. La micro-architecture du tissu osseux est détériorée.

Cette pathologie est très fréquente avec environ 30% des femmes touchées après 50 ans et 70% à partir de 80 ans. Les facteurs hormonaux et nutritionnels sont les éléments essentiels entraînant la perte osseuse. Il existe deux formes d'ostéoporose : l'ostéoporose post-ménopausique et les ostéoporoses secondaires comme l'ostéoporose induite par la corticothérapie. La densitométrie osseuse va permettre d'identifier l'ostéoporose.

Les bisphosphonates vont prévenir la perte osseuse. Ils constituent une alternative à l'hormonothérapie substitutive mal tolérée. L'alendronate (10mg/j et supplémentation en calcium) et le risédronate (5 mg/j) représentent le traitement le plus prescrit pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Selon la Haute Autorité de Santé (H.A.S.), le traitement de l'ostéoporose par bisphosphonates doit être d'au moins 4 ans. Au-delà de 5 ans de traitement, il n'y a pas de preuves formelles de l'efficacité anti-fracturaire [8,77,78,137].

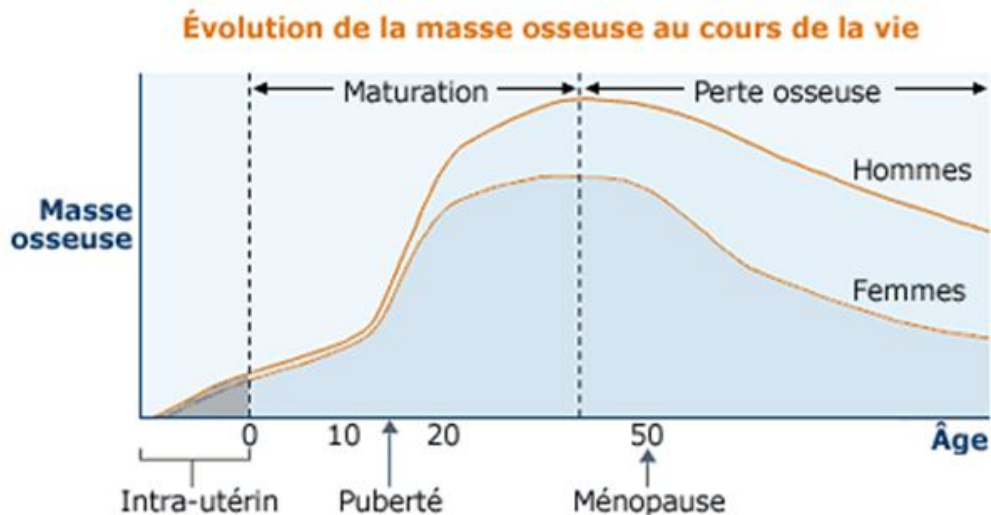


Figure 9 : Evolution de la masse osseuse en fonction de l'âge, chez les hommes et les femmes [44].

2. Bisphosphonates et ostéolyse maligne :

La logique physiopathologique d'utilisation des bisphosphonates au cours des ostéolyses malignes vient du rôle central que joue l'ostéoclaste dans la genèse des symptômes cliniques [79,80].

Des données récentes suggèrent que certains bisphosphonates peuvent avoir une action antitumorale directe sur les plasmocytes tumoraux, en induisant leur apoptose [82,83].

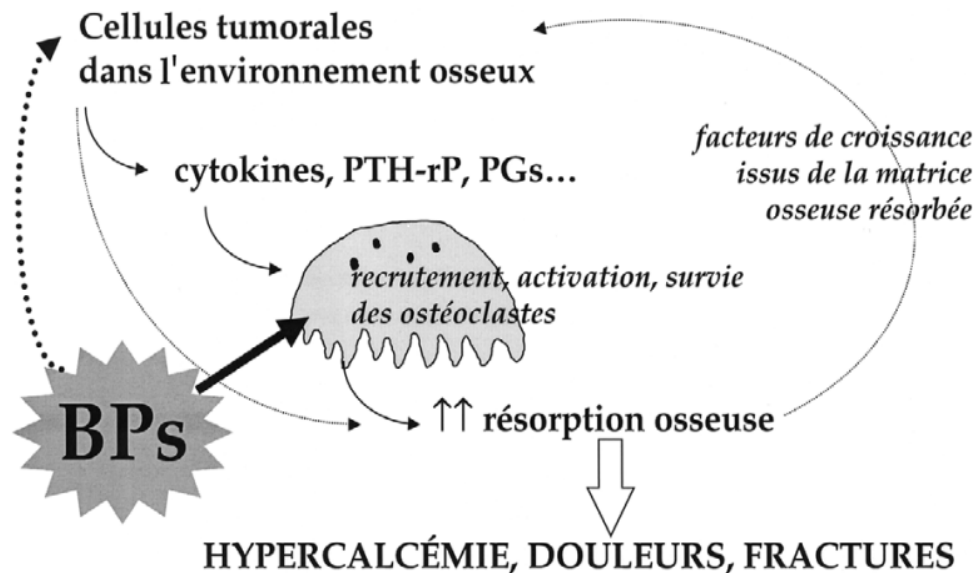


Figure 10 : Schéma indiquant les interactions entre l'os et les cellules tumorales [45].

Trois bisphosphonates sont actuellement disponibles. Leurs indications, posologie et modalités d'administration sont résumées dans le *tableau 3*.

Dans une étude de comparaison directe, le pamidronate intraveineux est aussi efficace que le clodronate, mais l'échappement est plus rapide pour le clodronate (14 jours) que pour le pamidronate (28 jours) [84].

Dans la pratique, il est important de retenir que les bisphosphonates intraveineux doivent être utilisés chez des patients réhydratés et que le délai de normalisation de la calcémie est de quelques jours [81].

Deux nouveaux bisphosphonates, l'ibandronate et le zoledronate, ont aussi démontré leur efficacité dans cette indication et devraient prochainement enrichir notre arsenal thérapeutique [85,86].

Tableau 3 : Indications et posologie des bisphosphonates injectables dans les ostéolyses malignes associées au myélome et aux cancers métastatiques [45].

Bisphosphonates	Indications	Dose
Clodronate (Clastobant®, Lytost®)	Hypercalcémie Ostéolyse	IV/300mg/j x 2-5j PO/1600mg/j
Pamidronate (Arédiat®)	Hypercalcémie Ostéolyse	Iv/60-90mg/j IV/90mg/mois
Ibandronate (Bondronat®)	Hypercalcémie	IV/2-4mg (perfusion unique)

Les essais contrôlés qui ont été publiés ces dernières années concernent d'une part le myélome multiple [81-86] (*tableau 4*), d'autre part les métastases osseuses de cancer du sein [94-100] (*tableau 5*) aussi bien pour des bisphosphonates intraveineux qu'administrés par voie orale.

L'administration de perfusions de 90 mg de pamidronate, à un rythme mensuel, permet de diminuer significativement les complications osseuses de l'ordre de 35 à 50%, et le recours aux séances de radiothérapie antalgique, chez des patients atteints de myélome multiple [93] ou de cancer du sein métastatique [95,96,101].

Il n'existe aucun facteur prédictif de cette « réponse osseuse », notamment le dosage des marqueurs biochimiques du remodelage osseux n'a pas de place dans cette indication.

Cette preuve d'efficacité très forte du pamidronate intraveineux a abouti à une recommandation récente de la Société américaine d'oncologie clinique [102] pour son utilisation chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, avec lésions osseuses symptomatiques (*tableau 6*).

Le clodronate peut aussi être administré par voie orale. Le niveau de preuve de son efficacité est beaucoup moins élevé chez les patients atteints de myélome et cette indication n'est pas validée en France. En revanche, au cours du cancer du sein métastatique il semble plus intéressant (*tableau 5*).

Dans une étude menée chez des patientes ayant des micrométastases médullaires, l'utilisation orale du clodronate permet de réduire significativement la survenue de métastases osseuses et même de métastases des tissus mous et d'augmenter la survie [99].

De plus, ce résultat n'est pas constaté chez des femmes ayant un cancer avec envahissement ganglionnaire initial : la survie est diminuée dans le groupe clodronate[100]. L'ibandronate et le zoledronate ont aussi fait l'objet de travaux récents dans cette indication, avec des données favorables [103].

Tableau 4 : Études contrôlées d'évaluation de l'efficacité des bisphosphonates pour prévenir les complications osseuses chez les patients atteints de myélome multiple. La zone grisée indique l'étude correspondant au schéma thérapeutique disponible en France [45].

Etude	n	BP	Dose	Voie	Durée	Ostéolys e	Douleur	Fractures pathologiques	Radiothérapie Chirurgie
Belch et al. 1991, [88]	166	éti	5 mg/kg/j	PO	décès	0	0	0	?
Lahtinen et al. 1992, [89]	336	clo	2400 mg/j	PO	24mois	+	0	0	?
Heim et al. 1995, [90]	157	clo	1600 mg/j	PO	12mois	0	+	0	?
McCloskey et al. 1998, [91]	536	clo	1600 mg/j	PO	48mois	?	0	+	0
Brincker et al. 1998, [92]	300	pa mi	300 mg/j	PO	18mois	0	+	0	0
Berenson et al. 1998, [93]	377	pa mi	90mg /mois	IV	21 mois	0	+	+	+

BP : bisphosphonate

éti : étidronate,

clo : clodronate,

pami : pamidronate ;

PO : traitement administré per os ;

iv : par voie intraveineuse ;

0 : absence d'effet démontré;

+ : effet significatif ;

? : impossibilité de conclure d'après les données.

Tableau 5 : Études contrôlées d'évaluation de l'efficacité des bisphosphonates pour prévenir les complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique.

Toutes les zones grisées indiquent les études qui correspondent à des schémas thérapeutiques disponibles en France. Les zones grisées foncées indiquent les études de prévention de l'apparition de métastases osseuses chez des patientes ayant un cancer du sein non métastatique au début du traitement par clodronate [45].

Etude	n	BP	Dose	Voie	Durée	Anti-E	Délai 1ère complication	Taux complication	Patientes avec métastases	Survie	Délai de progression radiologique
Paterson et al. 1993, [94]	173	clo	1600 mg/j	PO		–	Idem	↓33%			
Hortobagyi et al. 1996, [95]	380	pami	90mg /mois	iv	12 mois	+	?	↓14%			
Theriault et al. 1999, [96]	372	pami	90mg/ mois	iv	24 mois	+	?	↓			↑
Conte et al. 1996 [97]	295	pami	45mg/ 3sem	iv	12 mois	–					
Kanis et al. 1997, [98]	133	clo	1600 mg/j	PO	36 mois	+			11,3 contre 14,3% (ns)	=	
Diel et al. 1999, [99]	302	clo	1600 mg/j	PO	24 mois	+			6,9 contre 13,9% $p < 0,001$	↑	
Saarto et al. 2001, [100]	299	clo	1600 mg/j	PO	36 mois	+			21 contre 24% (ns)	↓	

Tableau 6 : Recommandations de l’American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour l’utilisation des bisphosphonates intraveineux dans les cancers du sein métastatiques [102].

Perfusion mensuelle (3–4 sem.) de 90 mg de pamidronate :

– si cancer métastatique avec lésions osseuses radiologiques et

chimio/hormonothérapie associée (fort niveau de preuve)

– si localisation douloureuse, non visible sur les radiographies

mais sur un examen d’imagerie (faible niveau de preuve) :

- Pas d’utilité des marqueurs biochimiques osseux
- Durée mal déterminée ? jusqu’à la phase terminale
- Utilisation des autres moyens antalgiques en association
- Pas d’utilisation si métastases non osseuses
- Recommandation d’un traitement par bisphosphonate oral pour prévenir l’ostéoporose induite par chimiothérapie

3- Bisphosphonates et hypercalcémies malignes :

Les hypercalcémies menaçantes sont caractérisées par une calcémie généralement supérieure à 160mg/l ou 4 mmol/l, des troubles neurologiques (confusion, somnolence voire coma), des manifestations rénales (lithiase rénale, insuffisance rénale chronique ou aigue et dysfonction tubulaire) et des crises de pseudo-goutte.

4-Bisphosphonates et lésions ostéolytiques d'origine tumorale :

L'ostéolyse maligne est une complication fréquente de nombreux cancers, et en particulier des cancers du sein, de la prostate et du myélome multiple.

L'hyper-résorption osseuse induite par les cellules malignes est responsable, sur le plan clinique, de complications particulières telles que fractures, hypercalcémies et douleurs [58].

4-1- Myélome multiple :

Le myélome multiple est une tumeur maligne affectant les plasmocytes de la moelle osseuse. Les plasmocytes malins, ou cellules myélomateuses, s'accumulent dans la moelle osseuse entraînant :

- ✧ Un dysfonctionnement de la moelle osseuse, essentiellement reflétée par l'anémie et/ou une leucopénie et une thrombopénie.
- ✧ La destruction et l'invasion de l'os environnant la cavité de la moelle osseuse.
- ✧ La production et la sécrétion d'une protéine monoclonale (protéine M) dans le sang et/ou dans les urines.
- ✧ Une immunodépression, essentiellement marquée par une baisse des immunoglobulines et des globules blancs entraînant une susceptibilité accrue aux infections.

Les études de l'efficacité des bisphosphonates dans le traitement du myélome multiple symptomatique concernent essentiellement 4 molécules : l'etidronate, le clodronate, le pamidronate et le zolédronate. Le traitement est classiquement mensuel pendant 2ans, si l'état clinique est stable, on arrête le traitement, sinon il est conseillé d'espacer les perfusions à un rythme trimestriel. En cas de rechute il faut reprendre le traitement.

4-2- Métastases osseuses des cancers du sein :

Les bisphosphonates freinent l'extension des lésions ostéolytiques avec parfois densification de ces lésions, et diminuent l'apparition de nouvelles localisations. Certains auteurs [7] signalent également une diminution des marqueurs tumoraux après traitement par les bisphosphonates, dans le cancer de sein, suggérant une action anti-tumorale de ces drogues.

4-3- Autres utilisations en cancérologie :

L'acide zolédronique (ZOMETA®) est actuellement le seul bisphosphonate qui permet de diminuer le risque d'évènements osseux chez les patients atteints d'un cancer de prostate au stade de l'échappement hormonal.

Pour les métastases osseuses du cancer du rein l'acide zolédronique (ZOMETA®) baisse significativement le nombre d'évènements osseux par patient, la durée de vie sans évènement osseux est significativement allongée.

Les bisphosphonates peuvent être utilisés en cas de métastase asymptomatiques et plus particulièrement dans les suites d'un traitement palliatif comme la radiothérapie ou la chirurgie pour limiter l'ostéopénie localement induite [66].

5- Bisphosphonates et maladie de PAGET :

L'augmentation considérable du remodelage osseux qui caractérise la maladie de Paget en fait un modèle pathologique idéal pour l'utilisation des bisphosphonates [106].

L'objectif du traitement est, à court terme, de soulager les douleurs osseuses et, à long terme, de prévenir les complications tardives osseuses, articulaires et neurologiques [107].

Les bisphosphonates oraux (étidronate, tiludronate et risédronate) sont généralement utilisés en première intention.

L'étidronate semble le moins efficace d'après les résultats d'études de comparaison directe avec les deux autres [108,109]. Son utilisation est réservée à des maladies de Paget peu évolutives.

Le tiludronate et le risédronate permettent d'obtenir un taux de rémission partielle de 60 à 70% et 85%respectivement [108,110].

Une rémission complète (normalisation des phosphatases alcalines) est observée chez environ 25 % des patients traités par tiludronate pendant trois mois et chez 85 % des patients traités par risédronate pendant deux mois.

Il n'a pour l'instant pas été rapporté de résistance à ces produits, alors qu'elle peut survenir chez des patients traités par étidronate : en cas de résistance, le changement de bisphosphonate permet d'obtenir une réponse clinique et biologique [111].

Le pamidronate est administré par voie intraveineuse. Le régime thérapeutique le plus fréquent consiste en des perfusions de 60 mg répétées deux à trois jours consécutifs. Le taux de réponse et de rémission complète est très important et la réponse clinique est très rapide [112].

Le pamidronate est intéressant chez les patients ayant une maladie de Paget très étendue, très évolutive ou ayant des signes débutants de compression neurologique ne relevant pas d'une intervention chirurgicale urgente.

6- Bisphosphonates et dysplasie fibreuse:

La dysplasie fibreuse est à l'origine de lésions ostéolytiques pseudotumorales, localisées ou polyostotiques, dans ce cas souvent hémiméliques.

Ces lésions touchent le plus souvent les os longs ou l'extrémité céphalique. Elles peuvent être responsables de douleurs, d'une fragilisation osseuse des os longs avec une augmentation du risque de fracture, de déformations ou de compressions neurologiques.

L'étude ouverte de Chapurlat et al. rapporte des résultats favorables de patients traités par des cures semestrielles de 180 mg, répartis sur trois jours, pendant au moins deux ans.

Les auteurs observent une diminution des douleurs osseuses liées aux lésions dysplasiques et une densification des lésions osseuses lytiques des os longs chez certains patients [113,114].

Le risque fracturaire n'est pas évalué dans cette série en raison des faibles effectifs et de l'hétérogénéité des patients inclus. Une étude contrôlée serait certainement très utile pour démontrer l'efficacité des bisphosphonates dans cette indication, mais une telle étude est très difficile à mettre en œuvre en raison de la rareté de l'affection et de sa grande hétérogénéité.

7- Bisphosphonates et ostéogenèse imparfaite :

L'ostéogenèse imparfaite est une variété particulièrement sévère d'ostéoporose juvénile, due à des mutations des gènes des chaînes du collagène de type I.

Dans les formes sévères de type III et IV, une ostéoporose sévère se développe précocement dans l'enfance, responsable de très nombreuses fractures, de troubles de la croissance, de déformations rachidiennes et d'un handicap considérable.

Jusqu'à l'émergence récente des bisphosphonates, les possibilités thérapeutiques étaient très limitées. Une étude ouverte a évalué l'efficacité du pamidronate, administré sous forme de perfusions intraveineuses intermittentes, chez une trentaine d'enfants âgés de trois à 16 ans [115].

Les données sont très prometteuses, démontrant une augmentation de la densité minérale osseuse ajustée pour l'âge, et suggérant une diminution des complications fracturaires, une diminution des douleurs et de l'handicap, sans effet secondaire important, notamment sans retard de croissance, ce que confirme une revue de cas cliniques de jeunes enfants traités par bisphosphonates pour une ostéoporose juvénile.

Les données favorables de l'étude de Glorieux ont été récemment confirmées par le même groupe dans une population d'enfants âgés de moins de trois ans [116].

Il s'agit là aussi d'une étude ouverte, mais les patients traités par pamidronate ont été comparés à un groupe témoin de patients appariés pour l'âge qui n'avaient pas reçu de perfusion de pamidronate.

Il est difficile, voire impossible, pour des raisons éthiques, d'envisager un protocole bisphosphonate contre placebo dans cette indication.

Les données actuelles sont plus qu'encourageantes et démontrent l'intérêt des perfusions de pamidronate pour la prise en charge des enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère.

Dans les formes moins sévères, notamment de type I, une évaluation de l'alendronate est actuellement en cours.

8- Bisphosphonates et algodystrophie:

L'algodystrophie est une affection osseuse déminéralisante, généralement post-traumatique, à l'origine de douleurs intenses et, souvent, de troubles trophiques locorégionaux.

L'évolution peut se faire vers la chronicité et aucun des traitements utilisés à l'heure actuelle de façon empirique n'a prouvé une efficacité réelle dans des études contrôlées.

C'est dans ce contexte difficile d'une pathologie très hétérogène que les bisphosphonates ont été récemment évalués. Quelques études ouvertes ont suggéré des résultats encourageants, essentiellement sur l'évolution de la douleur [117,118].

Une seule étude multicentrique contrôlée a évalué l'efficacité de perfusions de pamidronate contre placebo chez 200 patients, tirés au sort pour l'attribution du traitement.

Elle n'a pas permis de constater de différence entre les groupes placebo, pamidronate 75 et 150 mg pour les critères cliniques (douleur spontanée et hyperesthésie cutanée) et radiologiques [119].

À l'opposé, seule une étude suggère une efficacité d'un bisphosphonate par comparaison à un traitement placebo [120], l'alendronate intraveineux, et l'évaluation à court terme de la douleur a été faite chez 20 patients seulement.

Il est donc à l'heure actuelle impossible de conclure à une efficacité des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse dans l'algodystrophie et leur utilisation ne peut certainement pas être recommandée dans cette indication hors AMM.

9. Bisphosphonates et syndrome douloureux post-tassement vertébral :

Les tassements vertébraux ostéoporotiques représentent une cause importante de morbidité du fait de l'intensité des douleurs, fréquemment résistantes aux antalgiques majeurs, et de l'handicap fonctionnel qui en résulte, motivant souvent l'hospitalisation, au cours de laquelle les complications de décubitus ne sont pas rares chez les sujets âgés [121].

Plusieurs travaux ont tenté d'évaluer l'efficacité d'agents anti-ostéoclastiques, principalement la calcitonine, sur l'évolution des douleurs postfracturaires.

Les résultats sont controversés [121] et les études positives mettent en avant une possible efficacité antalgique spécifique de la calcitonine.

L'utilisation de bisphosphonates (essentiellement de perfusions de pamidronate) dans cette indication a fait l'objet de quelques rapports de cas cliniques isolés.

Dans une étude rétrospective, l'effet antalgique des perfusions de pamidronate a été évalué chez 26 patients ayant des lombalgies chroniques secondaires à des tassements vertébraux liés à une ostéoporose idiopathique ou cortico-induite : trois mois après deux perfusions de 30 mg de pamidronate sur deux jours successifs, les auteurs observent une diminution du score de douleur, un arrêt du traitement antalgique et une diminution du score d'incapacité [122].

Ces résultats sont certes encourageants et intéressants, mais il est difficile d'en tirer des conclusions solides pour étendre cette pratique à large échelle chez les patients souffrant d'un tassement ostéoporotique récent.

Il serait indispensable pour valider cette indication de réaliser une étude contre placebo, avec consommation libre d'antalgiques dans les deux groupes.

10-Bisphosphonates et rhumatismes inflammatoires :

Les bisphosphonates ont été peu évalués chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthropathie.

Leur seule utilisation reconnue est la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique, notamment au cours de la polyarthrite rhumatoïde [56,123], ce qui est le cas pour le patient de notre observation. Pourtant, les bisphosphonates diminuent la perte osseuse juxta-articulaire au cours de l'arthrite à adjuvant du rat [124].

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la perte osseuse lombaire, fémorale et radiale est associée à une augmentation des marqueurs de la résorption osseuse. Les marqueurs de la résorption sont également corrélés à la protéine C-réactive, suggérant que l'évolutivité inflammatoire conditionne en partie la perte osseuse [125].

Deux études ont évalué l'efficacité du pamidronate. Dans la première, une perfusion unique a permis une diminution rapide des marqueurs de la résorption osseuse ; un effet sur l'activité inflammatoire de la maladie était suggéré par la diminution du nombre d'articulations gonflées, de l'indice de Ritchie et des paramètres biologiques de l'inflammation [126].

Toutefois, cet effet du pamidronate sur l'inflammation rhumatoïde n'est pas confirmé dans l'étude à plus long terme, mais la diminution des marqueurs de la résorption est associée à une augmentation de la densité minérale osseuse aux trois sites [127].

Au cours des spondylarthropathies une déminéralisation axiale est aussi fréquemment constatée [128]. Des perfusions de pamidronate pourraient avoir un effet favorable sur les paramètres inflammatoires cliniques de cette affection, mais ces données ont été observées sur une étude ouverte avec de faibles effectifs ce qui rend ses conclusions fragiles [129].

11- Bisphosphonates et Maladie de Gaucher :

La maladie de Gaucher est une maladie génétique à transmission autosomique récessive due à un déficit en enzyme lysosomale, la betagluco cérébrosidase [130].

Elle comporte un amincissement des corticales, responsable de fractures pathologiques, notamment des fémurs, et des tassements vertébraux.

Il a été démontré que le pamidronate à des posologies variables pourrait prévenir les crises douloureuses osseuses au cours de cette maladie et améliorer la densité minérale osseuse [101].

12- Bisphosphonates et calcifications ectopiques :

12-1- Myosite ossifiante progressive :

Cette affection exceptionnelle se caractérise par diverses anomalies squelettiques associées à une ossification progressive des masses musculaires, des tendons et des ligaments.

L'etidronate, seul ou associé aux corticoïdes, a été utilisé comme traitement de cette pathologie essentiellement pour son effet inhibiteur de la minéralisation osseuse.

Cependant, de rares observations ont montré une régression des foyers d'ossification avec ce traitement, qui reste toutefois controversé, car l'utilisation des bisphosphonates n'empêche pas l'évolution fatale de la maladie [101,8,131].

12-2- Dermatomyosite :

C'est une calcinose qui se caractérise par l'apparition de calcifications ou de collections sous cutanées de liquide aseptique contenant du calcium non cristallisé. Leur siège électif est péri-articulaire entraînant ainsi des problèmes fonctionnels à type de constriction permanente des mâchoires [101].

Une étude de Mukamel et coll en 2001 [132] fait état de l'effet favorable d'un traitement par alendronate (10mg/j pendant un an) chez un enfant de dix ans présentant une forme extensive de calcinose. Les résultats étant miraculeux par fonte des calcifications et importante récupération fonctionnelle articulaire, sans aucun effet secondaire du traitement.

13- Bisphosphonates et le syndrome de SAPHO :

Le syndrome de SAPHO qualifié de «Skibo-disease» (abréviation de skin-bone disease), est une association de manifestations osseuses, articulaires et dermatologiques : synovite, acné, pustulose palmoplantaire, hyperostose et ostéomyélite.

Les causes du syndrome SAPHO sont en grande partie inconnues. Le traitement symptomatique est basé sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les sulfamides tel la sulfasalazine.

La calcitonine ou les bisphosphonates administrés soit par voie orale (un comprimé d'Alendronate 70mg une fois par semaine) ou par perfusion de pamidronate donnent une réponse favorable aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte [133].

14- Bisphosphonates et les indications parodontales :

Les parodonties sont à l'origine de perte osseuse plus ou moins importante s'accompagnant de mobilité dentaire.

Plusieurs études cliniques et animales ont rapporté les effets positifs des bisphosphonates sur la perte osseuse en cas de maladie parodontale en raison de leurs propriétés inhibitrices de la résorption osseuse [134,135,136].

L'administration de l'incadronate permet d'augmenter la densité minérale de l'os et d'empêcher la destruction des ligaments parodontaux après 8 semaines d'administration [136].

F.EFFETS INDESIRABLES :

Administrés par voie intraveineuse, les bisphosphonates peuvent entraîner une réaction aiguë (chez environ un tiers des patients après la première injection).

Cette réaction aiguë se manifeste essentiellement par une fièvre, des maux de tête, un syndrome pseudo-grippal, une douleur osseuse, une anorexie, des nausées et parfois une conjonctivite.

Ces symptômes sont généralement bien tolérés. Ces manifestations peuvent durer quelques jours et ne requièrent pas de traitement spécifique. Dans certains cas, une hypocalcémie peut se manifester.

Il existe d'autres effets secondaires plus sérieux retrouvés parmi les bisphosphonates intraveineux : une toxicité rénale et une toxicité osseuse se manifestant par des ostéonécroses de la mâchoire [42].

1. Atteinte rénale :

Le symptôme le plus grave est une insuffisance rénale aiguë mais elle peut être prévenue par une administration intraveineuse lente [15,23].

Une injection intraveineuse rapide de quantités importantes de bisphosphonates peut causer une insuffisance rénale, due probablement à une formation de bisphosphonate de calcium qui sera retenu dans les reins [27].

2. La toxicité :

2-1- La toxicité aiguë :

Elle semble due à la formation de complexes avec le calcium qui entraîne des hypocalcémies. Quand le produit est administré par voie intraveineuse, l'effet aigu varie avec la vitesse de perfusion [42].

2-2- La toxicité chronique :

Cette toxicité touche le squelette. Pour les composés qui inhibent la cristallisation du phosphate de calcium, tel que l'etidronate, il existe une inhibition de la minéralisation osseuse avec risque de fracture [42].

3- Troubles digestifs :

Des manifestations digestives sont régulièrement rapportées : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, œsophagite, ulcérations buccales. Des ulcères d'estomac et une sensation de sécheresse buccale sont parfois observés [15,23].

Mais si les bisphosphonates sont correctement administrés (à distance des repas avec beaucoup d'eau) ils sont bien tolérés [27].

4- Atteintes hématologiques :

La formule sanguine est souvent perturbée: anémies, thrombocytopénies, leucopénies et parfois pancytopénies [15,23].

5- Atteintes neurologiques :

Les effets indésirables neurologiques se traduisent par des céphalées, des vertiges, des sensations d'hypoesthésie ou à l'inverse d'hyperesthésie, et de dysgueusies [15,23].

6- Manifestations oculaires :

De rares cas de manifestations oculaires à type d'uvéite et de conjonctivite peuvent survenir [15,23].

7- Atteinte du système immunitaire :

Le système immunitaire peut être aussi concerné: de rares cas d'hypersensibilité immédiate et d'érythème polymorphe ont été notés.

Une altération de la réponse immunitaire a été démontrée lors de la prescription d'etidronate sous la forme de réactivation fréquente d'herpès secondaire et de zona [15,23].

8- Anomalies métaboliques :

Les anomalies métaboliques du type hypocalcémie sont le plus souvent asymptomatiques, parfois elles peuvent induire des crampes musculaires ou des épisodes de tétanie [15,23].

9- Risques de fractures :

L'etidronate est le seul à avoir une action inhibitrice sur la minéralisation osseuse. A trop fortes doses ou trop longtemps administré, il peut induire une ostéodose (défaut de minéralisation du tissu ostéoïde) comme dans les ostéomalacies, avec son risque de fracture [43].

10- Manifestations générales :

Avec la majorité des bisphosphonates, on observe un syndrome pseudo-grippal avec élévation temporaire de la température, des frissons, une sensation de fatigue, des arthralgies et des myalgies. Ces symptômes régressent habituellement dans les 48 heures suivant l'administration [15,23].

11- Manifestations buccales :

Des ulcérations de la muqueuse buccale ont été observées après administration inadéquate de certains bisphosphonates tel que l'alendronate. Ces ulcérations peuvent être traitées par une utilisation topique de corticoïdes [27].

12- Ostéonécrose des maxillaires :

En 2003, les premiers cas d'ostéonécrose des maxillaires en relation avec la prise de bisphosphonates ont été décrits.

Cet effet indésirable tardif, qui ne survient qu'après plusieurs mois ou années de traitement, semble concerner seulement une partie des malades traités, mais le recul est sans aucun doute insuffisant pour évaluer la fréquence de cette complication [15,23].

*Troisième partie :
Etude clinique des
ostéochimionécroses
des maxillaires*

A-HISTORIQUE :

Il est intéressant de relever au XIXe siècle l'existence d'une maladie présentant un parallélisme remarquable avec la maladie actuelle. En 1830, les premières allumettes au phosphore ont été fabriquées, en utilisant du phosphore blanc ou du phosphore jaune. Et le premier cas de «nécrose au phosphore» a été enregistré en 1838.

Cliniquement, ces patients présentaient des pertes de dents, des douleurs très importantes et des infections persistantes, des abcès et des fistules au niveau des maxillaires.

De nombreux ouvriers travaillant à la production d'allumettes ont alors perdu leurs mâchoires, et certains sont morts des conséquences de cette maladie.

L'étiologie exacte de cette maladie est restée inconnue à ce jour. En 1906, la fabrication des allumettes avec du phosphore blanc ou jaune a été interdite par l'accord de Berne (Karbe 1976; Reitan 1987) [56].

B. EPIDEMIOLOGIE-INCIDENCE

1-Incidence :

L'incidence des ONM reste mal déterminée du fait de l'absence de recueil prospectif de cet effet indésirable lors des études cliniques qui furent conduites dans le domaine du myélome, de la prise en charge des métastases osseuses ou de l'ostéoporose. Toutefois, il est classiquement retenu une incidence de moins de 10% [138,139].

Par ailleurs, il semble que l'incidence des ONM sous bisphosphonates oraux (beaucoup plus fréquemment utilisés dans la maladie de Paget et l'ostéoporose) soit nettement inférieure à celle survenant lors des traitements intraveineux au long cours.

En moyenne, on va retrouver une incidence des ostéochimionécroses dues aux bisphosphonates administrés en intraveineuse de l'ordre de 1 à 12% et une incidence des ostéochimionécroses dues aux bisphosphonates oraux de l'ordre de 0,001 à 0,34%. Cependant la plupart des études se basent sur de petits effectifs mais permettent de donner un ordre de grandeur de l'incidence réelle et du risque que représentent les traitements par bisphosphonates. (Tableau 7).

La survenue d'ONM sous bisphosphonates est beaucoup plus fréquente au cours des pathologies malignes (myélome et cancer du sein) que de l'ostéoporose (Tableau 8).

Cette différence peut être en partie expliquée par le fait qu'au cours des affections malignes, il est plus fréquemment prescrit des amino-bisphosphonates par voie veineuse, à fort pouvoir d'inhibition ostéoclastique, à doses plus élevées et parfois en association à d'autres traitements favorisant comme la radiothérapie, la corticothérapie et certaines chimiothérapies [142,143].

Tableau 7 : Recueil des incidences chez différents auteurs de l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse [184].

Auteurs	Année	Incidence des ostéonécroses avec bisphosphonates oraux	Incidence des ostéonécroses avec bisphosphonates en IV
International Myeloma Foundation [8]	2004		6,2%
Bamias et coll. [148]	2005		6,7%
Zervas et coll. [8]	2006		9%
Sambrook et coll. [51]	2006	0,1% avec alendronate	
Woo et coll. [8]	2006		6 à 10%
Brados et coll.	2006		6,7%
Hoff et coll. [54]	2006		1 à 3%
Khosla et coll. [78]	2007	0,001 à 0,01%	1 à 10%
Bilezikian et coll. [183]	2006	0,001 à 0,0025%	
Mavrokiki et coll. [8,180]	2007	0,01 à 0,04% sans chirurgie 0,09 à 0,34% avec avulsion	0,88 à 1,15% sans chirurgie 6,67 à 9,1% avec chirurgie
Madrid et coll. [181]	2007		5 à 11%
AFFSAPS [182]	2007	0,001%	0,8 à 12%
Rizzoli et coll. [184]	2008	0,005%	

Tableau 8 : Lésions osseuses malignes : incidence
selon le type de cancer et pronostic [144].

	Incidence (%)	Médiane de survie (mois)	Survie à 5 ans (%)
Myélome	95–100	20	10
Sein	65–75	24	20
Prostate	65–75	40	25
Thyroïde	60	48	40
Poumon	30–40	< 6	< 5
Rein	20–25	6	10
Mélanome	14–45	< 6	< 5

2-Sexe - Age :

Selon une analyse des études publiées entre 2003 et 2007 sur PUBMED (55 études, 1268 cas), l'âge moyen des patients ayant une ostéonécrose des os maxillaires est de 64.3 ans [145]. Cet âge coïncide avec l'âge moyen d'apparition des pathologies associées (myélome multiple (64ans), insuffisance rénale (65ans), cancers du sein (62.5ans)).

3-Localisation de l'ostéonécrose :

Les ostéochimionécroses associées à la prise de bisphosphonates se localisent typiquement au niveau d'une alvéole après une extraction dentaire dans 60 à 80% des cas [140,51].

Cependant on retrouve quelques cas d'apparition spontanée au niveau d'une crête alvéolaire d'un maxillaire édenté ou sur la ligne mylo-hyoïdienne en arrière des molaires où la muqueuse est plus fragile et où une petite blessure peut entraîner la contamination de l'os par la flore buccale et créer une inflammation chronique suivie de l'apparition d'un abcès.

Pour Marx, 39% des cas d'ostéochimionécroses spontanées sont localisées sur des exostoses ou des reliefs osseux où la muqueuse est fine et facilement traumatisée [185].

59 à 68,9 % des cas intéresseraient la mandibule, 23,5 à 30 % intéresseraient le maxillaire et 4,2 à 10 % les deux localisations [8,52,54]. Dans l'étude de Marx de 2003 qui présentaient les premiers cas d'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates, 80 % étaient localisées à la mandibule, 14 % au maxillaire et 6 % touchaient à la fois le maxillaire et la mandibule [145].

C. ETIOPATHOGENIE :

Les causes et mécanismes de ces ostéonécroses des maxillaires ne semblent pas univoques. Les ostéonécroses de la mâchoire sont rares et la cause habituelle est une irradiation locorégionale pour une tumeur oropharyngée. Aucun des cas rapportés n'est survenu dans ce contexte.

Une métastase d'une tumeur solide ou un envahissement myélomateux n'a jamais été prouvé quand un examen histologique a été effectué. La responsabilité de la seule corticothérapie (qui faisait partie du traitement de 61% des malades de Marx) ne paraît pas vraisemblable dans la mesure où les nécroses osseuses cortisoniques, si elles sont bien connues aux têtes fémorales et aux genoux, n'ont pas été décrites aux maxillaires.

La chimiothérapie est une des caractéristiques communes à beaucoup d'observations mais, comme le souligne Wang, les observations décrites dans la littérature, où le rôle direct de la chimiothérapie est envisagé, sont très rares, alors que très nombreux sont les malades traités par des chimiothérapies depuis des années. Le rôle des bisphosphonates paraît très probable [140,147].

Des facteurs locaux buccodentaires semblent favoriser l'apparition d'ostéonécrose et/ou d'ostéomyélite de la mâchoire. Souvent il s'agit de l'ablation d'une dent, après laquelle la cicatrisation rapide habituelle de la gencive et de l'os ne se fait pas, ce qui favorise l'infection.

Cependant, on peut se demander si dans certains cas, la douleur «dentaire» n'était pas déjà due à la nécrose, l'ablation de la dent ne faisant que favoriser l'infection de l'os nécrosé.

Grâce à une étude récente utilisant Internet, Durie et al. [148] ont cherché les différents facteurs étiologiques des ostéonécroses des maxillaires sous bisphosphonates. Ils ont constaté que la fréquence des cas observés augmentait avec la durée du traitement par bisphosphonate, mais qu'elle était la même lors du traitement du myélome ou du cancer du sein.

Ni la corticothérapie ni un traitement par la thalidomide ne semblaient augmenter cette fréquence.

En revanche, cette étude confirme que des soins comme une extraction dentaire ou des actes de chirurgie maxillofaciale augmentent fortement le risque d'ostéonécrose.

1. Facteurs déclenchant :

Il existe souvent un facteur déclenchant de cette ostéonécrose. Le plus souvent, il s'agit de traumatismes ou d'extraction dentaires, de soins parodontaux ou encore la mise en place d'implants [149,150,151,156].

La « simple » présence d'implants ostéo-intégrés n'est pas évoquée comme facteur déclenchant, mais le traitement par bisphosphonates intraveineux est décrit par certains auteurs comme une menace à l'ostéo-intégration d'implants dentaires [160].

Tableau 9 : Répartition des modes d'administration et relation avec les gestes dentaires
[140, 146, 152-158]

Auteurs	Administration intraveineuse	Administration orale	Gestes dentaires (%)
Wang et al. [152]	3		66
Marx [146]	36		70
Mogliorati [153]	5		
Ruggiero et al. [140]	56	7	86
Estilo et al. [154]	23		60
Bagan et al. [155]	10		70
Carter et al. [156]	4	1	80
Purcell et Boyd [157]	12	1	
Marx et al. [158]	116	3	84

2. Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque sont en rapport avec le traitement par BP lui-même (puissance de la molécule, voie d'administration, durée du traitement et dose cumulée) et avec des facteurs buccodentaires (gestes invasifs, mauvaise hygiène buccodentaire) [164].

2-1- Facteurs locaux :

Différents facteurs de risque locaux ont été épinglés pour leur implication dans l'ostéonécrose sur bisphosphonates.

Il s'agit de diverses procédures invasives intra-buccales ou de pathologies dentoparodontales, corrélées au déclenchement d'une ostéonécrose dans environ 50% à 85% des cas selon une revue de littérature [167].

Les antécédents d'avulsions dentaires, alors qu'un traitement par BP est en cours ou passé, figurent systématiquement au premier rang de ces procédures invasives.

D'autres facteurs tels que la chirurgie parodontale, une atteinte parodontale avancée, la mise en place d'implants, la chirurgie endodontique et des prothèses amovibles traumatisantes sont retrouvés comme facteurs favorisant l'apparition d'une ostéonécrose [78, 159, 162, 165-167, 169-171].

Dans l'étude de Marx et al, les co-morbidités dentaires suivantes ont été recensées : parodontie 84% ; carie dentaire 28,6% ; abcès dentaires 13,4% ; traitements endocanalaire 10,9% [159].

Il s'agit aussi de facteurs anatomiques, tels que la présence de tori maxillomandibulaires (9,2%) ou de la ligne mylo-hyoïdienne [159,161-163] (Fig12).

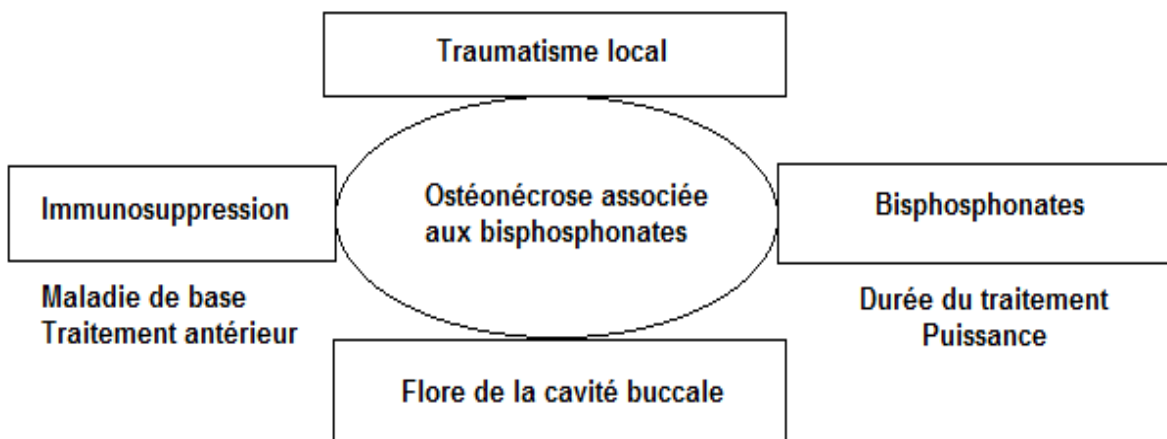


Figure 12: Facteurs de risque d'apparition de l'ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates [56].

2-2- Facteurs généraux :

2-2-1- Utilisation des bisphosphonates :

➤ Molécule utilisée :

La composition de la molécule de bisphosphonate prescrite est un élément prépondérant dans le développement d'une ostéonécrose. Cette dernière est décrite exclusivement avec l'utilisation des aminobisphosphonates dont le zolédronate, le pamidronate, l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate.

Dans 94% des cas d'ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates, il s'agit de patients traités par voie parentérale avec du pamidronate (Aredia®) et/ou du zolédronate (Zometa®) [8] car la biodisponibilité du produit administré en intraveineuse est supérieure à 50 % ce qui permet une accumulation plus importante des bisphosphonates au sein du tissu osseux [51,186].

Le zolédronate, probablement par sa puissance antirésorbante supérieure au pamidronate, présenterait un risque et une précocité de développement d'une ostéonécrose plus élevés que le pamidronate seul ou en association avec le zolédronate (Tableau 10).

Tableau 10 : Dénomination commune internationale, dénomination commerciale en Suisse, posologie et voie d'administration des bisphosphonates associés aux ostéonécroses des maxillaires. (j :jour; sem : semaine). [8]

Bisphosphonates	Posologie et voie d'administration
Zoledronate (Zometa®)	4 mg/mois parentérale
Pamidronate (Arédia®)	30, 60 ou 90 mg/mois Parentérale
Ibandronate (Boniva®) (Bondronate®)	2 ou 6 mg/mois parentérale
Alendronate (Fosamax®)	5 ou 10 mg/j 35 ou 70 mg/sem per os
Risédrone (Actonel®)	5 mg/j 35 mg/sem per os
Ibandronate (Bondronate®)	50 mg/sem per os

➤ Dose-Effets :

La dose cumulée qui représente la dose totale de bisphosphonate administrée avant l'apparition de l'ostéonécrose, constitue sans doute le facteur de risque le plus important pour le développement de l'ostéonécrose.

Les patients qui faisaient l'objet de l'étude prospective de Bamias [174] et qui ont développé une ostéonécrose des os maxillaires ont reçu en moyenne 35 perfusions comparativement à 15 perfusions chez les patients sans ostéonécrose des os maxillaires.

La durée moyenne d'exposition aux bisphosphonates était de 39,3 mois chez les patients qui ont développé une ostéonécrose comparativement à 19mois chez les patients sans ostéonécrose.

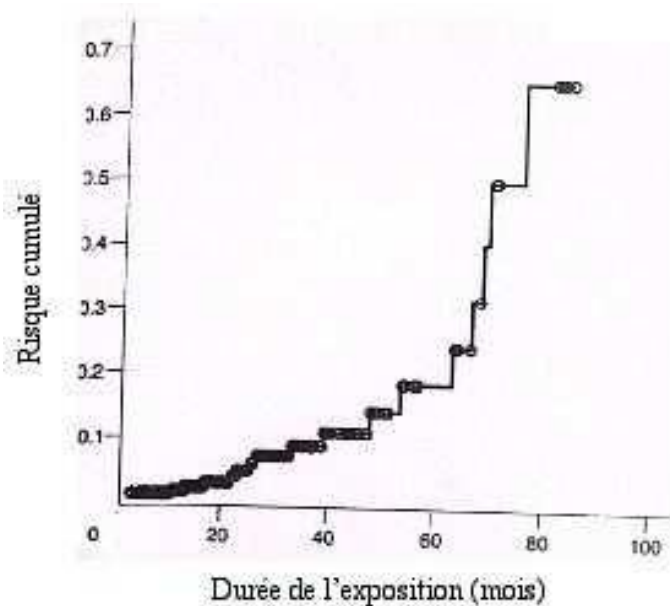


Figure 13 : Augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose en fonction de la dose cumulée, donc en fonction du temps de traitement [8]

➤ Délai d'apparition de l'ostéonécrose :

Le délai d'apparition d'une ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates à partir de la première prise est très variable et dépend de la voie d'administration, de la puissance et de la biodisponibilité de la molécule ainsi que de la fréquence d'administration, donc de la dose cumulée.

Certains auteurs (DURIE B.G. et coll., 2005 ; BAMIAS A. et coll., 2005), par des études prospectives et rétrospectives, montrent que le risque d'ostéochimionécrose des maxillaires par traitement par acide zolédronique et pamidronate survient en moyenne après 35 cycles de traitement (1cycle/mois) [148,176].

Le risque cumulé passe en moyenne de 1% après 12mois de traitement à 11% après 48mois. Il augmente de façon significative plus rapide avec la durée du traitement lorsque la molécule utilisée est le zolédronate que lorsqu'il s'agit du pamidronate ou du pamidronate suivi du zolédronate [165-167].

En effet, le taux d'incidence chez les patients traités par l'acide zolédronique était de 1% pour la première année de traitement et de 21% après 3ans de traitement.

Pour ce qui est des patients traités uniquement au pamidronate ou au pamidronate puis à l'acide zolédronique, le taux d'incidence était de 0% pour les 2 premières années et de 7% après 4ans de traitement [174].

➤ Voie d'administration :

Les bisphosphonates ont chacun une structure chimique et physico-chimique ainsi que des caractéristiques biologiques spécifiques. Leur activité, leur cinétique pharmacologique et leur toxicité sont donc différentes. Les modes d'administration de ces médicaments sont de deux types : par voie orale ou par voie intraveineuse [8,51,182].

L'administration intraveineuse de bisphosphonates à groupe nitrogène montre un risque d'ostéonécrose variant de 0,8% à 12% selon les études. Un traitement par ces bisphosphonates de manière prolongée et par voie intraveineuse est associé à un risque majoré [175].

En revanche, faute de séries cliniques suffisamment fournies, la corrélation entre la durée du traitement et le risque de déclencher une ostéonécrose n'est pas aussi clairement démontrée pour ce qui concerne les bisphosphonates par voie orale prescrits dans le cadre de l'ostéoporose. [78,168]

Tableau 11 : Les bisphosphonates par voie orale et leur posologie. [56,139,156,167]

BISPHOSPHONATES	POSOLOGIE
Alendronate (Fosamax®, Fosavance®)	10 mg/j 70 mg/semaine
Risedronate (Actonel®)	5mg/j 35mg/semaine
Ibandronate (Bondronat®, Bonviva®)	50mg/semaine

Tableau 12 : Les bisphosphonates par voie intraveineuse et leur posologie.
[56,139,156,167]

BISPHOSPHONATES	POSOLOGIE
Zoledronate (Zometa®) (Aclasta®)	4 mg/mois 5mg/an
Pamidronate (Aredia®)	30, 60 ou 90 mg/mois
Ibandronate (Bonviva®, Bondronat®)	2 ou 6 mg/mois

2-2-2- L'âge :

L'âge ne paraît pas significatif dans l'apparition de ces lésions. Il est à mettre en corrélation avec l'âge moyen d'apparition des symptômes nécessitant une bisphosphonothérapie. La moyenne se situe selon différentes publications entre 60 et 70ans.

2-2-3- Le tabac et l'alcool :

Le tabac et l'alcool ont une action néfaste sur la vascularisation et en particulier sur la microvascularisation. Ils affectent également le système immunitaire humoral, l'immunité cellulaire et les systèmes inflammatoires, ce qui favorise ainsi l'infection et la nécrose osseuse des os maxillaires.

2-2-4- Les pathologies associées :

➤ Pathologies tumorales :

Le myélome multiple est une maladie systémique caractérisée par un nombre excessif de cellules anormales dans la moelle osseuse. Les os maxillaires sont aussi impliqués dans ces phénomènes, cependant ils sont rarement impliqués dans des métastases de cancers du sein ou d'autres tumeurs solides.

On sait que les bisphosphonates sont retenus spécifiquement dans des sites osseux où le remodelage est actif. Ceci peut donc expliquer que les ostéonécroses des os maxillaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de myélomes multiples que d'autres cancers [176].

En 2004, l'International Myeloma Foundation [150] a mené une enquête auprès des patients joints par internet pour évaluer les facteurs de risque de l'ostéonécrose des maxillaires. Sur 1203 ayant répondu à l'enquête, 904 présentaient un myélome multiple dont 62 (6,8%) avaient une ostéonécrose des maxillaires.

➤ Insuffisance rénale :

L'altération de la fonction rénale serait un facteur favorisant l'apparition des ostéonécroses des maxillaires associées aux bisphosphonates. Ces derniers sont éliminés par le rein et en cas d'insuffisance rénale, ils s'accumulent de façon plus importante [52].

➤ Autres pathologies :

La présence de pathologies telles que le diabète, l'anémie, les coagulopathies, les hypoprotidémies, les dysfonctions rénales, ou d'autres problèmes métaboliques est souvent associée à l'évolution des cancers et/ou à leurs traitements. Elles sont considérées comme des co-facteurs favorisant l'ostéonécrose.

2-2-5- Les médicaments associées :

Les antécédents de traitement par chimiothérapie, hormonothérapie et de corticothérapie sont très souvent associés à la survenue de nécrose [177].

La chimiothérapie au même titre que la corticothérapie, est reconnue comme agent étiologique des maladies osseuses ischémiques. Les corticoïdes ont des propriétés anti-angiogéniques et peuvent induire des ostéonécroses septiques.

D. PHYSIOPATHOLOGIE :

La fixation des bisphosphonates sur les cristaux d'hydroxyapatite osseux est proportionnelle à l'intensité du remodelage de l'os. Ce dernier est particulièrement important au niveau des maxillaires en raison des sollicitations constantes de cette région anatomique par les fonctions et parafunctions orofaciales (mastication, sollicitations musculaires lors de l'élocution et des mimiques, bruxisme, etc).

Cela expliquerait la localisation beaucoup plus fréquente des ostéonécroses au niveau du maxillaire et de la mandibule par rapport aux sites anatomiques.

Plusieurs hypothèses étiologiques sont actuellement avancées pour expliquer le développement d'une ostéonécrose des maxillaires, mais la physiopathologie précise demeure mal élucidée [39].

1. Les théories :

1-1 Le turn over osseux :

Le turn over cellulaire osseux élevé des maxillaires lié en partie à la biomécanique des forces masticatoires semble être impliqué dans l'augmentation de la concentration locale des bisphosphonates.

Cette concentration élevée en bisphosphonates aurait une activité toxique entraînant une apoptose cellulaire ostéoclastique prématurée.

Les bisphosphonates inhibant la résorption osseuse, auront un effet sur le remodelage osseux : la production de la matrice osseuse par les ostéoblastes n'est diminuée qu'en réponse à la diminution de la résorption.

Les conséquences de la diminution du renouvellement osseux sont multiples : on assiste d'abord à une augmentation de la densité osseuse, puis à une augmentation de la minéralisation, ce qui donne à l'os un aspect dur et cassant, et enfin on obtient un os « vieux ».

Jour après jour, cet os est soumis à de multiples tensions, plus ou moins fortes et continues. Ces tensions sont à l'origine de l'apparition de micro-fractures ou micro-lésions, qui seraient le point de départ du processus nécrotique [10,178].

1-2 Théorie infectieuse :

Les maxillaires sont en rapport avec des cavités septiques (la cavité buccale et la cavité nasale) [179].

La muqueuse buccale recouvrant un os hypovascularisé est elle-même rendue fragile. Elle est donc susceptible d'être facilement altérée par des traumatismes mineurs et l'exposition osseuse qui s'ensuit cicatrise difficilement. La mise en contact de l'os nécrosé avec le milieu buccal septique favorise la survenue d'une surinfection secondaire qui entretient la nécrose [172].

1-3 Théorie vasculaire :

Les maxillaires auraient un turn-over osseux plus rapide, pouvant par conséquent concentrer les bisphosphonates dans les maxillaires [177].

D'autre part, l'os cortical le plus épais et le moins vascularisé des maxillaires est présent dans la région prémolaire de la mandibule, site souvent mentionné comme localisation de l'ostéonécrose [179].

Enfin, l'hypovascularisation réduit la diffusion des antibiotiques [131].

Mais cette hypothèse a également ses limites, en considérant que des drogues antiangiogéniques plus puissantes que les bisphosphonates

(thalidomide, D-pénicillamine, et alpha-2 interféron, aussi bien celles d'essais cliniques avancés : endostatine, bortezomide et angiostatine) n'ont pas induit une ostéonécrose des maxillaires [177].

1-4 Rôle de la moelle osseuse :

Le processus condylien, les angles mandibulaires et les tubérosités maxillaires sont des sites contenant de la moelle osseuse hématogène chez l'adulte, mais de façon plus courante les maxillaires contiennent de la moelle grasseuse, à l'inverse des vertèbres, des côtes et des os longs.

La présence d'un environnement hématopoïétique est probablement un élément protecteur dans la réponse de guérison des os et son insuffisance relative dans les os maxillaires pourraient être un facteur prédisposant aux effets contraires [131].

1-5 Théorie de la toxicité directe des bisphosphonates :

La théorie de la toxicité directe des bisphosphonates a été émise par analogie avec la toxicité des bisphosphonates sur l'épithélium gastro-intestinal [8]. Les bisphosphonates accumulés au niveau des maxillaires seraient présents en quantité suffisante pour être directement toxiques pour la muqueuse buccale sus-jacente.

Tout traumatisme (avulsion dentaire, irritation prothétique, etc.) provoquerait une augmentation locale de la concentration en bisphosphonates, responsable de l'échec de la cicatrisation des tissus mous et favorisant la surinfection et la nécrose osseuse.

1-6 Autres hypothèses :

D'autres hypothèses sont envisagées, telle l'implication de la fonction manducatrice ou l'origine génétique [131].

E- DIAGNOSTIC POSITIF :

Il faut trois conditions pour affirmer le diagnostic d'ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates outre le fait d'être traité par bisphosphonates. Il faut une absence de radiothérapie sur la zone, une absence de toute métastase locale et une absence de cicatrisation après 3 à 6 semaines de prise en charge adaptée [54].

1. Circonstances de découverte :

Le diagnostic peut être posé :

- Fortuitement : lors d'un examen de routine
- A l'occasion des signes fonctionnels dominés par :
 - La douleur, qui peut faire partie du tableau clinique, et qui peut être :
 - Intense, souvent liée à la mastication et aux traumatismes des tissus mous ou à leurs infections secondaires. On relève une absence de corrélation entre le volume d'os impliqué et l'intensité des douleurs [188,189].
 - Ressentie comme une gêne ou un engourdissement
 - Une paresthésie de la lèvre inférieure et de la face lorsque la nécrose est contiguë au tissu nerveux [190].

2. Signes cliniques :

La symptomatologie de cette maladie n'est pas très spécifique et l'aspect clinique est très variable [187]. L'atteinte osseuse peut être asymptomatique ou générer des douleurs importantes jusqu'à une perte de sensibilité le plus souvent dans la région du nerf alvéolaire inférieur, selon l'étendue de la ou des zones de nécroses.

Cliniquement, la présentation de cette ostéonécrose peut aller de l'alvéole avec un retard important de cicatrisation ou d'une petite zone osseuse dénudée jusqu'à la nécrose massive de toute la mâchoire [56].

Le plus souvent chez les patients présentant une ostéochimionécrose associée aux bisphosphonates, on retrouve une zone osseuse dénudée, dure et de couleur blanc-jaunâtre présentant une surface rugueuse, indolore et qui ne saigne pas, avec parfois une fistule muqueuse avec ou sans écoulement purulent. Il n'y a aucune tendance à la guérison spontanée [8].

2-1 Phase de latence fonctionnelle:

Cette phase dure de quelques semaines à des mois, et l'ostéonécrose peut être asymptomatique durant cette période [190].

2-2 Phase de début :

Il est parfois difficile de reconnaître les signes d'ostéonécrose sous bisphosphonates à un stade débutant.

Les lésions deviennent symptomatiques lorsqu'elles s'infectent ou en cas de traumatisme des tissus mous.

Certains signes peuvent apparaître avant l'aspect cliniquement évident d'ostéonécrose : modification des tissus parodontaux, ulcère muqueux ne cicatrisant pas durant la période physiologique de cicatrisation de la muqueuse (2 à 3 semaines), mobilité ou perte dentaire, et infection des tissus mous non expliquée [190].

2-3 Phase d'état :

A ce stade, l'aspect clinique peut parfaitement simuler un abcès dentaire, une douleur dentaire banale ou une ostéomyélite [158]. Ces symptômes paraissent inexpliqués et sont source d'erreurs diagnostiques.

Au contraire, elle peut se manifester par des signes fonctionnels :

- ✧ Douleurs, inconstantes, parfois très vives [190] ;
- ✧ Perte inexpliquée ou mobilité importante de dents, ce qui représente un aspect très évocateur de la maladie (23,5% des cas avec mobilité dentaire [190]) ;
- ✧ Tuméfaction des tissus mous, sensation de lourdeur, de « grosse joue » [190] ;
- ✧ Fistules (17,6% pour Marx et al. [145]) muqueuses ou cutanées, avec suppuration, ou extension au sinus [53] ;
- ✧ Erythème de la muqueuse gingivale [190] ;
- ✧ Trismus dans les formes mandibulaires postérieures ou maxillaires.

L'aspect le plus caractéristique est l'exposition osseuse dans la cavité buccale et notamment des alvéoles d'extractions qui ne cicatrisent pas exposant un os friable qui ne saigne pas et parfois se surinfecte. Elle peut évoluer vers l'ostéomyélite et la formation de séquestres. Ces éléments sont rebelles à tout traitement [189].

3- Imagerie :

Les signes radiologiques de l'ostéonécrose sont peu spécifiques et souvent absents au début de l'évolution [8]. Les bisphosphonates augmentent la densité radiologique de l'os dans un premier temps en diminuant le remodelage osseux.

Cet aspect perdure en général plusieurs mois dans les maxillaires malgré le développement d'une ostéonécrose et ce n'est qu'après une longue évolution que l'on observera une image ostéolytique mal définie avec une hyper-transparence osseuse régionale et parfois des condensations en motte qui correspondent aux séquestres d'os nécrotiques qui se déminéralisent lentement [53,54].

La présence d'une densification de l'os alvéolaire est un témoin inconstant de l'imprégnation par les bisphosphonates.

L'imagerie permet d'évaluer l'étendue de l'atteinte osseuse, permet de dépister les complications et contribue à une meilleure prise en charge thérapeutique, mais les anomalies radiologiques étant peu spécifiques, c'est l'association au contexte clinique évocateur qui permet de poser le diagnostic.

3-1 Radiographies standards :

Les examens radiologiques standards (radiographie rétro-alvéolaire, orthopantomogramme) sont peu contributifs au début du processus [189]. Ils peuvent montrer une hyper-transparence osseuse régionale avec des condensations en motte correspondant aux séquestres d'os nécrotique [53].

Dans certains cas, elles montrent un aspect d'ostéocondensation, avec un os d'aspect blanc [191], ou des zones mal limitées radio-opaques [192].

3-2 Tomodensitométrie :

Il s'agit de l'examen de référence dans la prise en charge pré- et post-opératoire d'un patient atteint d'ostéonécrose des os maxillaires liée aux bisphosphonates.

La tomodensitométrie montre l'augmentation de la densité osseuse, une réaction périostée et une séquestration osseuse dans les stades avancés. Cet examen montre dans certains cas une image en « double contour » correspondant à l'infection qui est péri-osseuse entre la corticale d'un os condensé et une apposition osseuse périostée hypertrophique [193,194].

Avec le temps, l'ostéolyse s'installe et devient évidente et le scanner a pour intérêt de révéler alors une lésion osseuse sous-jacente beaucoup plus vaste que ce que l'étendue de la déhiscence muqueuse ne le laissait prévoir.

Tableau 13 : Classification scanographique de l'ostéonécrose [161].

Atteinte clinique	Signes scanographiques
A : absence de dénudation osseuse A bis : fistulisation + ou - suppuration	0 : Absence d'ostéocondensation
B : dénudation osseuse	1 : Ostéocondensation
C : dénudation osseuse + Suppuration D : +fistulisation cutanée	2 : Ostéocondensation + double contour
S : douleur, lourdeur, dysesthésies Ns : absence de symptôme	3 : Ostéocondensation + séquestre sans double contour 4 : Ostéocondensation + double contour + séquestre L : atteinte localisée (<une hémi mandibule) E : atteinte étendue (>une hémi mandibule)

3-3 Imagerie par résonnance magnétique :

L'imagerie par résonnance magnétique ne permet pas de visualiser l'os cortical aussi finement que le scanner. En revanche, la médullaire est relativement bien visualisée et surtout les tissus mous. L'imagerie par résonnance magnétique ne s'impose pas comme un examen de référence dans le diagnostic et le suivi de l'ostéonécrose des os maxillaires sous bisphosphonates car elle n'apporte pas de renseignements supplémentaires et son coût est élevé.

3-4 Scintigraphie :

La scintigraphie osseuse au gallium 67 et au technétium 99 est très sensible puisqu'elle permet de révéler dès le début une hyperfixation et par la suite permet d'identifier 100% des ostéonécroses liées aux bisphosphonates. Mais elle a une spécificité faible car elle ne permet pas de faire la distinction entre une ostéite, une ostéoradionécrose ou une ostéonécrose liée aux bisphosphonates [195].

Cet examen a un grand intérêt dans le cadre d'affections malignes avec métastases, puisqu'il nous permet de différencier une métastase d'une ostéonécrose sous bisphosphonates [195].

En pratique courante cet examen n'est pas utilisé pour le diagnostic de l'ostéonécrose liée aux bisphosphonates.

4- Examens anatomopathologique et microbiologique :

4-1 Macroscopie

La surface osseuse est localement érodée suite à une digestion enzymatique. Elle est à contours irréguliers et à fond grisâtre laissant apparaître un os blanc jaunâtre de consistance plus ou moins dure [192].

4-2 Microscopie

L'examen anatomopathologique montre le plus souvent une nécrose osseuse avec des débris bactériens et du tissu de granulation. Les phénomènes inflammatoires et les bactéries se retrouvent dans l'ensemble de l'os.

Les cultures mettent en évidence des germes de la flore buccale normale, avec une infection à Actinomyces. Ainsi, dans beaucoup d'observations il est difficile de savoir si la lésion initiale est une nécrose osseuse, surinfectée, ou une ostéomyélite avec des séquestres d'os nécrosé secondairement [53].

L'examen histomorphologique révèle des lésions contenant de multiples aires d'os nécrotiques qui confluent partiellement, formant une sorte de « nid d'abeilles », avec des pédicules d'os vital et des lacunes dénuées de cellules osseuses [192].

F- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1- Ostéites :

1-1 Ostéites secondaires chroniques et aiguës [5,52]

Elles correspondent à un processus inflammatoire aigu ou chronique au niveau du tissu conjonctif, occupant les espaces de l'os (tissu médullaire et canaux haversiens), dû à un agent microbien arrivant à l'os et s'y développant.

La symptomatologie associe douleurs, exsudats purulents, lymphadénopathies, hyperthermie, hyperleucocytose et autres signes d'infections dentaires. La nécrose osseuse (ostéolyse avec séquestres) peut survenir.

Les cas chroniques sont aussi associés à l'affection primitive ; l'aspect clinique et l'évolution sont dépendants de la virulence des micro-organismes et de la résistance du patient [52].

La recherche de l'affection primitive permet de distinguer les ostéonécroses liées aux bisphosphonates des autres ostéites secondaires.

1-2 Ostéomyélite :

C'est une maladie infectieuse grave, chronique ou aiguë, du tissu osseux.

L'ostéomyélite, est responsable d'une thrombose des petits vaisseaux sanguins de l'os, causant la mort des ostéoblastes et des ostéocytes et entraînant ainsi une exposition osseuse pouvant se confondre avec une ostéonécrose liée au bisphosphonate [52].

L'agent pathogène responsable de l'ostéomyélite est souvent le staphylocoque doré, alors que l'ostéonécrose liée aux bisphosphonates est souvent associée à une infection à Actinomyces.

2- Ostéoradionécrose :

L'ostéoradionécrose est une complication des radiations ionisantes utilisées dans le traitement des cancers de la sphère orofaciale. Il s'agit d'une nécrose osseuse qui apparaît suite à une radiothérapie [197]. Elle peut être spontanée mais l'on retrouve fréquemment un facteur déclenchant [198]. Elle fut décrite la première fois par Regaud en 1922.

2-1 Epidémiologie et Incidence

L'ostéoradionécrose survient en moyenne vers 55 ans. On la corrèle à l'âge de survenue des cancers des voies aérodigestives supérieures. Elle est plus fréquente chez l'homme, mais par l'intoxication alcoolo-tabagique on note une augmentation de sa survenue chez la femme [145].

Selon les nombreuses études menées, l'incidence varie de 0 à 43 % des patients qui ont bénéficié d'un traitement par radiations ionisantes. Cependant, l'incidence réelle est difficile à déterminer.

Depuis le début des années 70, l'incidence décroît significativement. Les études faisant suite aux traitements plus récents par photons de haute énergie montrent une incidence variant de 1 à 5 %. Actuellement l'incidence est inférieure à 5 % [197].

D'après Ruggiero [199], l'incidence est comprise entre 0,4 et 8,2% mais peut varier significativement en fonction des multiples facteurs de risque que peuvent présenter les patients. Pour Hugentobler et Guyot [200], l'incidence de l'ostéoradionécrose est comprise entre 2 et 22%.

2-2 Délai d'apparition :

Le délai d'apparition peut varier de quelques semaines après la fin du traitement jusqu'à plus de 30 semaines après mais l'ostéoradionécrose des maxillaires peut se déclarer durant toute la vie du patient traité par radiothérapie [145].

Selon Marx, on aurait deux types d'ostéoradionécrose, celle dite précoce qui apparaît entre 1 et 2 ans et qui fait suite au traitement chirurgical ou qui est spontanée en rapport avec la haute dose d'irradiation, et celle dite tardive qui apparaît après 3 ans et qui fait suite à un traumatisme endobuccal comme une avulsion ou une blessure par prothèse.

2-3 Localisation :

L'ostéoradionécrose peut se localiser au niveau du maxillaire ou beaucoup plus fréquemment (de 20 à 30 fois plus) au niveau de la mandibule. Au maxillaire, les conséquences sont moins importantes qu'à la mandibule et l'ostéoradionécrose est en général moins invasive [145].

Au niveau de la mandibule, la localisation préférentielle de l'ostéoradionécrose est la région angulaire et la branche horizontale avec une atteinte le plus souvent unilatérale.

D'après Orlandini [54], l'ostéoradionécrose est une ostéite ischémique qui touche quasiment exclusivement l'os mandibulaire peu vascularisé.

2-4 Description clinique :

L'ostéoradionécrose des maxillaires est décrite comme l'apparition d'une exposition osseuse endobuccale avec des signes radiologiques et qui fait suite à une irradiation préalable.

La douleur est un des premiers signes cliniques souvent retrouvé et qui perdure tout au long de la maladie rendant celle-ci inconfortable et invalidante. Si cette atteinte évolue, on peut retrouver par la suite des fistules, des expositions cutanées avec parfois section de la lèvre, ou encore des fractures pathologiques.

La dénutrition est souvent induite par la douleur et associée aux autres complications de l'irradiation en est d'autant plus aggravée. Le saignement et la douleur sont inconstants [54,189,197].

2-5 Signes radiologiques:

On retrouve dans les deux cas des signes radiologiques d'ostéolyse avec parfois des séquestres osseux et/ou des signes d'ostéomyélite.

2-6 Examen anatomopathologique :

Hansen et coll [201], ont comparé l'analyse histomorphologique des ostéonécroses des maxillaires liées aux bisphosphonates, avec l'ostéoradionécrose. Leur examen histologique révèle du tissu osseux nécrotique dans les deux cas, mais avec une différence morphologique.

Les lésions de l'ostéoradionécrose sont caractérisées par des régions étendues et homogènes d'os complètement nécrosé, alors que les lésions de l'ostéonécrose liée au bisphosphonate sont formées d'aires d'os nécrotiques multiples qui confluent partiellement en « nid d'abeilles » avec des résidus d'os vital.

Les phénomènes inflammatoires et les bactéries se retrouvent dans l'ensemble de l'os nécrosé sous bisphosphonates alors que dans le cadre de l'ostéoradionécrose ces phénomènes se retrouvent uniquement autour des séquestres et sur les surfaces osseuses superficielles [202].

2-7 Comparaison ostéochimionécrose/ostéoradionécrose :

Le tableau clinique de l'ostéochimionécrose ressemble à celui que l'on observe lors d'une ostéoradionécrose. En effet, après une avulsion, l'alvéole ne guérit pas, exposant un os friable qui ne saigne pas et parfois se surinfecte.

On observe parfois une fistule muqueuse avec ou sans écoulement purulent. L'exposition osseuse peut alors évoluer vers l'osteomyélite et la formation de séquestres.

Cependant, et contrairement à l'ostéoradionécrose, l'ostéochimionécrose peut se développer spontanément, sans avulsion préalable, et même sur des maxillaires édentés [189].

L'ostéochimionécrose de l'os maxillaire est fréquente bien que la mandibule reste le plus souvent touchée, et ce en dépit de la très riche vascularisation de cette zone par rapport à l'os mandibulaire. C'est en cela que les mécanismes physiopathologiques se distinguent de ceux de l'ostéoradionécrose, considérée comme une ostéite ischémique, qui touche quasiment exclusivement l'os mandibulaire peu vascularisé [54].

L'altération du métabolisme osseux avec hypovascularisation, hypocellularité et hypoxie causée dans l'ostéoradionécrose par les radiations ionisantes et dans l'ostéochimionécrose par les bisphosphonates permet de comparer l'effet de la radiothérapie à l'effet anti-angiogénique des bisphosphonates [186].

Contrairement à l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates, la prise en charge de l'ostéoradionécrose est chirurgicale avant tout. En effet, seul le traitement chirurgical permet l'éradication de la pathologie. Sur terrain radique, la thérapeutique de choix reste la reconstruction micro-anastomosée [197].

Dans les deux cas, une remise en état de la cavité buccale malheureusement souvent éphémère est impérative avant tout traitement par radiothérapie ou par bisphosphonates.

3. Ostéonécrose induite par les corticostéroïdes :

Rarement mise en évidence dans les maxillaires, l'ostéonécrose induite par les corticostéroïdes est plus commune dans les os longs et ne produit pratiquement jamais d'exposition osseuse [52].

4. Cancer invasif local :

Se présente sous forme d'une ostéolyse avec tuméfaction douloureuse et signe de Vincent, qui se termine le plus souvent par une rupture de la corticale.

Le recours à la biopsie osseuse est nécessaire [5].

5. Autres diagnostics :

5.1 La dysplasie fibreuse :

Elle touche le sujet jeune, et souvent est observée une opacification avec érosion et extension au cortex sans réaction périostée, ni tuméfaction des tissus mous. L'activité est diminuée en scintigraphie au gallium67.

5-2 La dysplasie osseuse floride :

Elle touche le sujet d'âge moyen et asymptomatique sauf si elle est compliquée d'une ostéomyélite, avec densification osseuse alvéolaire, bilatérale et symétrique, au niveau des quatre cadrans [5].

G. LES GRADES DE SEVERITE :

D'après les revues de la littérature plusieurs classifications des ostéonécroses sous bisphosphonate sont proposées :

- ✧ Ruggiero [203,204] a proposé une classification qui tient compte de l'évolution clinique de la lésion :
 - **Stade 1** : exposition osseuse asymptomatique.
 - **Stade 2** : exposition osseuse + douleur et/ou infection.
 - **Stade 3** : exposition osseuse + douleur et/ou infection + fracture ou fistule externe.
- ✧ Madrid et coll en 2007 [181] a proposé une classification basée sur le degré d'invalidité engendrée par l'ostéonécrose des os maxillaires sous bisphosphonates.

Cette classification multidirectionnelle permet de moduler la stratégie thérapeutique lors de la prise en charge de ces ostéonécroses.

Classification des ostéonécroses sous bisphosphonates selon le niveau d'handicap induit par la lésion buccale	
Ostéonécrose invalidante (un seul critère positif suffit)	Ostéonécrose non invalidante (tous les critères doivent être réunis)
Douleur modérée à sévère	Douleur absente ou contrôlée
Infection diffuse	Infection absente ou contrôlée
Mastication impossible	Mastication possible
Vie sociale sévèrement perturbée	Vie sociale acceptable

D'après cette classification, il est habituel de noter que lorsque l'ostéonécrose sous bisphosphonates est classée comme invalidante, la division de chirurgie maxillo-faciale la prend en charge.

Lorsque l'ostéonécrose est classée comme non invalidante, c'est le service de stomatologie et de médecine dentaire qui la traite et la surveille.

Les patients circulent également entre les deux équipes suivant que l'ostéonécrose sous bisphosphonates se péjore ou s'améliore.

H-TRAITEMENT :

1- Information :

Des recommandations professionnelles existent quant à la prévention de l'ostéonécrose des maxillaires chez les patients sous bisphosphonates [205,206,182,162]. Les médecins prescripteurs doivent collaborer avec le chirurgien-dentiste afin qu'un suivi régulier et des actions de prévention buccodentaire soient réalisés chez ces patients.

Également, les patients doivent être informés du risque d'ostéonécrose maxillaire lié à leur traitement ainsi que de la nécessité d'un suivi buccodentaire régulier et du maintien d'une bonne hygiène buccodentaire.

Une étude récente a montré que 84 % des patients ayant eu un traitement par bisphosphonates savent pourquoi ils ont reçu ce traitement mais que 82 % ne se souviennent pas avoir reçu des informations concernant les éventuelles complications du traitement, notamment sur le risque d'ostéonécrose des maxillaires [207].

Les médecins prescripteurs et les chirurgiens-dentistes ont un rôle important d'information et d'éducation du patient avant, pendant et après l'instauration d'un traitement par bisphosphonate oral ou parentéral.

1-1 Patient :

Avant l'introduction d'un traitement par bisphosphonates, le médecin prescripteur doit informer chaque patient des effets secondaires de ces médicaments et du risque potentiel de survenue d'une ostéochimionécrose ainsi que des autres effets secondaires [208].

Il faut également l'informer sur l'impérative nécessité d'une bonne hygiène dentaire, de rapporter à temps leurs symptômes et de s'astreindre à la surveillance.

Enfin, avant toute procédure invasive intéressant l'os ou le périoste, le patient doit être informé du risque [188].

1-2 Praticiens :

Il est nécessaire d'informer les praticiens prescrivant ces traitements, ainsi que les odontologistes du risque potentiel de survenue d'une ostéonécrose et des facteurs déclenchant et favorisant de cette affection, afin d'éviter des procédures chirurgicales inutiles.

2- Directives relatives à la prévention : [56]

Une caractéristique spécifique de l'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates est la résistance au traitement et l'absence de stratégies thérapeutiques efficaces. Une approche importante de ce problème est donc la prévention active.

La découverte de l'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates implique ainsi la prise en compte d'un nouveau groupe de patients à risque.

Le médecin dentiste est le seul soignant qui peut réaliser une prévention active de cette maladie et initier une procédure diagnostique précoce lors de la survenue de symptômes cliniques. Il peut ainsi contribuer précocement à prévenir l'apparition et l'exacerbation de cette maladie.

En décembre 2005, Migliorati et coll. ont publié des directives relatives à la prévention de l'ostéochimionécrose (Migliorati et coll. 2005). En janvier 2006, dans un travail de synthèse approfondi, Hellstein & Marek ont plaidé pour une approche préventive de cette maladie (Hellstein & Marek 2005).

Il faut rappeler ici que toutes les directives et recommandations publiées à ce jour sur ce problème ne sont pas «fondées sur des preuves»: il s'agit de recommandations empiriques basées sur des observations cliniques.

La condition nécessaire pour pouvoir prendre des mesures de prévention est de reconnaître les patients à risque de développer une ostéonécrose des maxillaires. Le premier pas est donc d'intégrer la question du traitement par biphosphonates dans le questionnaire anamnestique.

Il est souvent nécessaire d'approfondir explicitement cette question, en demandant au patient s'il a pris des médicaments destinés à «renforcer les os» car de nombreux patients ne connaissent pas le nom exact de la substance qui leur à été prescrite.

Avant de prendre des mesures concrètes, il s'agit de déterminer le profil de risque du patient individuel. Les patients qui ont été traités par des biphosphonates ne sont pas tous à haut risque de développer une ostéonécrose maxillaire.

L'algorithme de la figure 3 représente un auxiliaire permettant d'évaluer le risque d'un patient (fig.14).

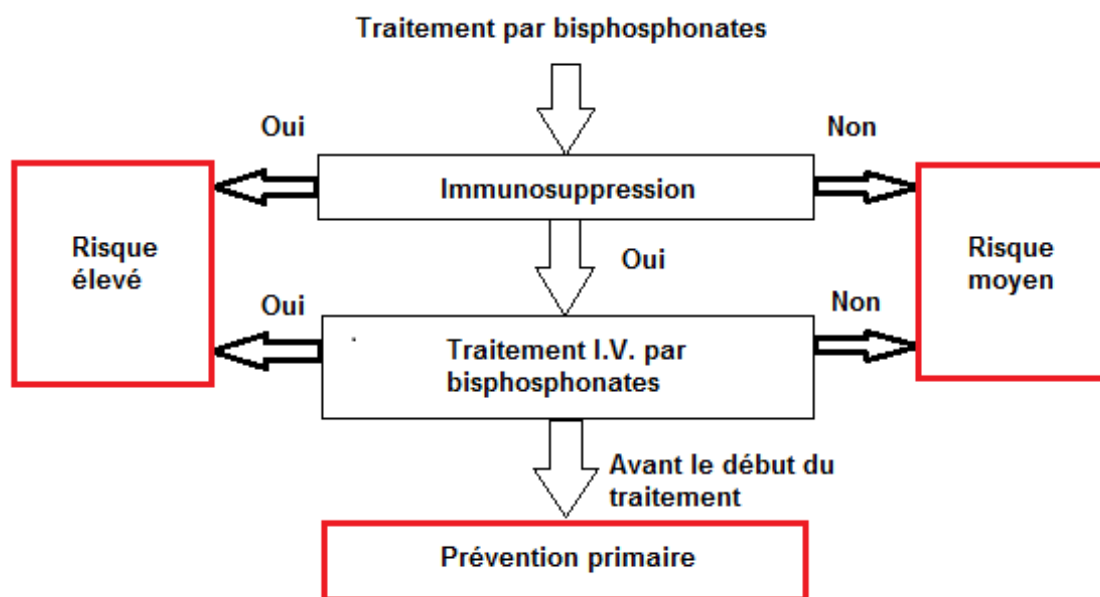


Figure 14 : Algorithme d'évaluation du risque d'un patient traité par bisphosphonate [56]

Comme le plus grand risque d'apparition d'une ostéonécrose est lié à un contact direct de l'os avec les germes de la cavité buccale, le concept de base de la prise en charge thérapeutique d'un patient avant ou pendant un traitement par bisphosphonates doit être fondé sur les éléments suivants:

Une dentition saine sans risque d'invasion de l'os maxillaire par des germes de la cavité buccale, c'est-à-dire un parodonte sain, l'absence de caries ou de foyers infectieux, ou leur traitement adéquat par une prothèse adaptée à la situation et d'entretien simple sur le plan de l'hygiène.

3- Mesures préventives pour les patients sujets à un traitement par bisphosphonates: [8,180,182,199]

Le traitement par des bisphosphonates constitue, depuis les premiers cas révélés en 2003, un risque dans le développement d'une ostéochimionécrose des maxillaires. Avant et pendant tout traitement par bisphosphonates, il est nécessaire de prendre certaines précautions afin de limiter le risque de survenue d'une ostéonecrose.

3.1. Avant le traitement :

Avant tout traitement avec des bisphosphonates, il est impératif qu'une remise en état de la cavité buccale soit réalisée afin de limiter au maximum tous risques d'intervention ultérieure et notamment des interventions de type chirurgicales invasives comme l'avulsion d'une dent, la mise en place d'implants ou encore la chirurgie osseuse et parodontale.

Cette remise en état bucco-dentaire passe par un interrogatoire précis du patient ainsi qu'un examen clinique et radiologique approfondi [8,180,182,199].

3.1.1. Interrogatoire :

Cet interrogatoire est indispensable afin de connaître les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient ainsi que les traitements en cours.

Il est important de connaître quand le traitement sera commencé, pour quelle pathologie et dans quel but thérapeutique, avec quelle molécule, à quel dosage et par quelle voie d'administration, orale ou intraveineuse [8,180,182,199].

3.1.2. Examen clinique :

L'examen clinique de la cavité buccale va reposer sur l'examen dentaire en recherchant toute mobilité dentaire, carie, abcès ou fistule ainsi que sur l'examen des muqueuses en recherchant toute ulcération, lésion suspecte ou retard de cicatrisation après chirurgie.

3.1.3. Examen radiologique :

L'examen radiologique se traduira par la réalisation et l'analyse d'un orthopantomogramme et de clichés rétro-alvéolaires, voire dentascanner.

3.1.4. Conduite à tenir :

Chez un patient candidat à un traitement par bisphosphonates, il faut lui donner des conseils d'hygiène bucco-dentaire, réaliser un bilan complet clinique et radiologique qui pourra être complété par une tomographie

volumique en cas de doute, puis traiter les lésions carieuses et les foyers infectieux présents.

Si un acte chirurgical est nécessaire, il doit être réalisé avec une régularisation minutieuse de l'os et avec une suture hermétique de la zone. En fonction de l'hygiène bucco-dentaire et de l'état de santé général du patient, une antibioprophylaxie peut être prescrite [8,180,182,199].

Une couverture antibiotique prophylactique pour les soins dentaires non invasifs n'est pas recommandée, mais est indiquée pour toute procédure dentaire invasive [52]. La pénicilline ((amoxicilline avec acide clavulanique) 2g une heure avant la chirurgie puis 3g/jour pendant 10jours) demeure la prescription de première intention [208].

En cas d'allergie aux pénicillines, on choisit une association de type quinolone et métronidazole ou érythromycine et métronidazole. Contrairement à la clindamycine, ces associations sont efficaces contre Actinomyces qu'on retrouve fréquemment dans les cultures effectuées après prélèvement sur site d'ostéonécrose [208].

Le traitement par bisphosphonates doit commencer après la remise en état bucco-dentaire et la cicatrisation complète, c'est-à-dire environ 3 à 4 mois, 125 jours étant le temps nécessaire au processus physiologique de cicatrisation alvéolaire à remodeler la totalité de l'os fibrillaire néoformé.

Il faut bien avoir en mémoire que la remise en état de la cavité buccale est un état éphémère.

En effet le temps et souvent le manque d'assiduité à une hygiène bucco-dentaire correcte peut conduire à une perte des tissus de soutien de la dent et nécessiter quelques années plus tard l'avulsion de certaines dents par mobilité, infection carieuse ou fracture et ainsi favoriser un risque supplémentaire de développer une ostéochimionécrose [8,180,182,199].

3.2. Pendant le traitement :

Pendant le traitement, les recommandations pour les patients en cours de traitement varient selon la pathologie pour laquelle ils sont traités et le mode d'administration du produit.

3.2.1. Pour les patients présentant des signes d'ostéonécrose :

Le traitement n'est pas encore codifié. Ces ostéites sont réputées rebelles aux traitements habituels. Le principal conseil est de rester aussi conservateur que possible [209].

3.2.1.1. Traitement médical :

Il n'existe actuellement aucune molécule susceptible d'avoir un effet antagoniste vis-à-vis des bisphosphonates.

En première intention une antibiothérapie (bêta-lactamines ou macrolides), des antiseptiques oraux (chlorhexidine) et des antalgiques sont recommandés [209].

Il n'existe pas de données scientifiques pour affirmer qu'une antibiothérapie à long terme influence l'évolution de la maladie.

Elle est néanmoins obligatoire en cas de surinfection locale, d'abcès ou de fistulisation[208]. En cas de cellulite sévère chez un patient hospitalisé, un recours à une antibiothérapie par voie intraveineuse doit avoir lieu.

En présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche, des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique sont indiqués (Chlorexidine aqueuse 0,12%) [208].

Pour les patients présentant un os exposé douloureux, on peut contrôler la douleur efficacement sans résoudre le problème de l'exposition osseuse, et ce à 90%, en utilisant les antalgiques, les antibiotiques et la chlorhexidine à 0,12% en bains de bouche antiseptiques [52].

3.2.1.2. Oxygénothérapie hyperbare :

Le principe de l'oxygénothérapie hyperbare consiste en une augmentation des pressions tissulaires d'oxygène par une hyperoxygénation sanguine obtenue grâce à l'exposition du patient à une pression de 2 à 3 atmosphères sous 100% d'oxygène.

Le transport de l'oxygène est réalisé d'une part sous forme d'oxyhémoglobine (HbO_2), dont la saturation arrive aisément à 100% mais aussi sous forme dissoute dans le plasma, dont l'importance est directement fonction de la pression d'oxygène respirée.

Le gradient de pression d'oxygène entre le sang et les tissus s'élève donc considérablement, ce qui permet d'augmenter la distance de diffusion de l'oxygène dans l'ensemble des tissus ischémiés, rétablissant ainsi des conditions d'oxygénation normales.

L'oxygénothérapie possède un effet bactéricide et bactériostatique sur les germes anaérobies et certains germes aérobies.

L'oxygénothérapie favorise l'angiogenèse, la prolifération fibroblastique et la synthèse d'un collagène de bonne qualité mécanique. L'épithélialisation et la réparation osseuse sont de plus stimulées [197].

Le protocole fait appel à une exposition de 90minutes à 100% d'oxygène et à une pression de 2,5 ata (atmosphère absolue). Une pression supérieure à 2ata est nécessaire afin d'obtenir un effet. Les séances sont réalisées au rythme de 1 à 2 par jour et 5jours par semaine.

L'oxygénothérapie hyperbare à elle seule n'est que très rarement efficace dans le traitement des ostéonécroses des os maxillaires sous bisphosphonate. Les gestes locaux sont souvent nécessaires si l'état du patient l'autorise [202].

3.2.1.3. Traitement chirurgical :

Les traitements chirurgicaux ne doivent pas être agressifs et les reconstitutions par greffes libres ou pédiculées sont déconseillées [202].

La chirurgie, proposée si les symptômes persistent, se limite à une résection ou un curetage des tissus osseux exposés, répété au besoin.

✓ Curetage :

Les curetages ou séquestrectomies n'ont pour but que de retirer les tissus totalement nécrosés et de laisser traditionnellement un tissu osseux saignant.

Le curetage est indiqué dans le cas des lésions symptomatiques et peu étendues. Il doit être limité. Il est inutile de tenter de couvrir par des lambeaux locaux.

✓ Résection :

La résection osseuse (alvéolectomie ou résection plus large) est indiquée chez les patients n'ayant pas eu d'évolution favorable sous antibiothérapie et présentant de larges ostéolyses.

Une résection interruptrice n'est envisagée qu'en cas de fracture pathologique, sans tenter de reconstruire par des greffes osseuses ou des lambeaux libres car il est impossible de trouver des marges osseuses saines [209]. Il doit être préféré une chirurgie de propreté plutôt qu'une ostéosynthèse stable.

✓ Reconstruction :

Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose [208].

3.2.1.4. Arrêt des bisphosphonates :

En ce qui concerne l'arrêt des bisphosphonates, chaque cas doit être étudié. Le rapport bénéfice/risque doit être discuté avec l'oncologue et/ou le rhumatologue.

Mais souvent l'arrêt des bisphosphonates n'est pas conseillé, surtout lorsqu'ils sont administrés en oncologie où leur efficacité a été prouvée [208].

Cette mesure ne semble pas améliorer l'évolution : n'étant pas métabolisés, leur concentration osseuse reste élevée longtemps après leur administration [209].

3.2.2. Pour l'ostéoporose et la maladie de Paget :

Les bisphosphonates prescrits pour ces pathologies sont principalement administrés par voie orale sauf quelques prescriptions actuelles en intraveineuse dont les recommandations restent à voire.

Un suivi bucco-dentaire régulier doit être instauré avec un contrôle au moindre symptôme et au minimum une fois par an. On doit rechercher et traiter les foyers infectieux avec des gestes peu agressifs pour l'os, le parodonte et la muqueuse.

On doit prodiguer au patient le maximum de conseils d'hygiène afin de prévenir tout problème.

Les chirurgies invasives osseuses et muqueuses doivent être évitées mais si des avulsions dentaires sont nécessaires, elles doivent être réalisées de la façon la moins traumatisante possible sous couverture antibiotique. Si la zone d'intervention est difficile à suturer de façon hermétique, un lambeau d'épaisseur partielle sera privilégié.

L'antibioprophylaxie ne doit pas se faire en rapport avec la prise de bisphosphonates mais en fonction des pathologies, des traitements et du risque infectieux du patient.

Actuellement, par rapport aux données des différentes études réalisées, on ne peut pas considérer que la chirurgie implantaire soit contre-indiquée lors de la prise de bisphosphonates oraux pour le traitement d'une ostéoporose ou d'une maladie de Paget, ceci en l'absence de données actuellement disponibles les contre-indiquant [8,180,182,199].

3.2.3. Pour les pathologies malignes :

Dans le cas de pathologies malignes, les traitements par bisphosphonates se font par voie intraveineuse avec des doses nettement plus élevées que pour l'ostéoporose ou la maladie de Paget.

Un suivi bucco-dentaire régulier est nécessaire tous les 4 mois minimum et au moindre symptôme, en collaboration avec l'oncologue.

On doit rechercher et traiter les foyers infectieux avec des gestes peu agressifs pour l'os, le parodonte et la muqueuse. On doit prodiguer au patient le maximum de conseils d'hygiène afin de prévenir tout problème.

On peut refaire en cas de doute un orthopantomogramme ou un bilan long cône si nécessaire et demander les documents antérieurs comme les scintigraphies osseuses ou les scanners en cas de suspicion de lésion osseuse.

Lorsque les dents présentent une mobilité de Stade 1 ou 2, on préférera plutôt une attelle de contention que l'avulsion. De plus, lorsque la dent est très délabrée, le traitement endodontique avec section de la couronne au ras de la gencive sans léser les tissus environnants sera privilégié.

Les interventions chirurgicales parodontales et osseuses ainsi que la chirurgie implantaire sont contre-indiquées.

En cas d'urgence chirurgicale, mobilité de Stade 3 ou foyer infectieux actif, il est nécessaire de contacter l'oncologue et de prendre une décision collégiale sur la stratégie thérapeutique à adopter.

L'anesthésie sera locale ou locorégionale sans vasoconstricteurs. Une régularisation osseuse méticuleuse est indispensable et sera suivie d'une suture hermétique.

Des antibiotiques seront prescrits de la veille de l'intervention jusqu'à la cicatrisation complète qui sera évaluée cliniquement et radiologiquement [8,180,182,199].

K. EVOLUTION :

L'arrêt des bisphosphonates ne semble pas avoir d'effet à court terme sur l'évolution de la pathologie puisque leur temps de demi-vie osseuse est estimé à plus de 10 ans [51,54].

L'évolution spontanée de cette pathologie se fait vers la majoration des lésions pouvant entraîner des délabrements spectaculaires et surtout très inconfortables pour le patient [51]. En effet, une fois installée, l'ostéochimionécrose des maxillaires sous bisphosphonates s'avère extrêmement difficile à contrôler malgré les traitements.

*Quatrième Partie :
Observation clinique*

Monsieur B.K. âgé de 67 ans a consulté dans notre service de chirurgie plastique et de stomatologie au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat en Septembre 2010 pour chute spontanée d'implants dentaires.

Dans ses antécédents le patient était tabagique à raison de 20 paquets/années sevré il y a 20 ans avec notion d'alcoolisme occasionnel. Il était hypertendu depuis 16 ans sous Aldactone et sous corticothérapie pendant 10ans depuis l'an 2000 pour polyarthrite rhumatoïde.

Il a aussi bénéficié de la pose d'un Stent suite à un infarctus du myocarde survenu en Septembre 2009.

Le patient a subi à 2 reprises une vertébroplastie pour tassement, D12-L1 en 2003 et C3-C4 en 2009, cette dernière a échoué, ainsi qu'une arthrodeuse D11-L4 pour tassement vertébral.

Il a été mis en 2003 pendant 7ans sous biphosphonate, Actonel® à la dose de 35 mg par semaine per os à titre de prévention des fractures osseuses.

Le patient a eu droit à une extraction de la dent 38 et la pose de deux implants dentaires de la 27 et la 28 en Juillet 2009.

En Avril 2010, le patient a constaté la chute spontanée de son premier implant, suivi du 2^{ème} en Juillet 2010, ce qui a motivé une consultation chez un chirurgien dentiste. Ce dernier a objectivé la présence d'un séquestre osseux et l'a adressé dans notre service pour complément d'examen et éventuelle prise en charge.

Une radio panoramique et une tomodensitométrie maxillo-faciale a été réalisée objectivant un comblement partiel du sinus maxillaire gauche avec un aspect hétérogène et lysé de la cuvette du sinus et de l'os alvéolaire en regard pouvant être en rapport avec une ostéite, avec respect des autres sinus.

Le diagnostic d'ostéochimionécrose induite par les bisphosphonates a été posé devant l'absence de traitement par radiothérapie sur cette zone, absence de métastase locale, chute des implants et la non amélioration de la cicatrisation.

Le traitement a été chirurgical conservateur, effectué en Septembre 2010, sous forme d'ablation du séquestre osseux avec abrasion du tissu de granulation, lavage du sinus et la réalisation d'une communication bucco-sinusienne complète.

Un traitement par une antibiothérapie à base d'amoxicilline-acide clavulanique (3g/jour pendant 1mois) a été préconisé associé à un traitement antalgique par du paracétamol-codéine et à un traitement antiseptique local.

On a aussi instauré une oxygénothérapie hyperbare (20 séances à raison de 2,5ata/jour (atmosphère absolue)) avec arrêt des bisphosphonates en cause ce qui a permis l'amélioration de la cicatrisation de la muqueuse gingivale et celle de recouvrement de l'os maxillaire.

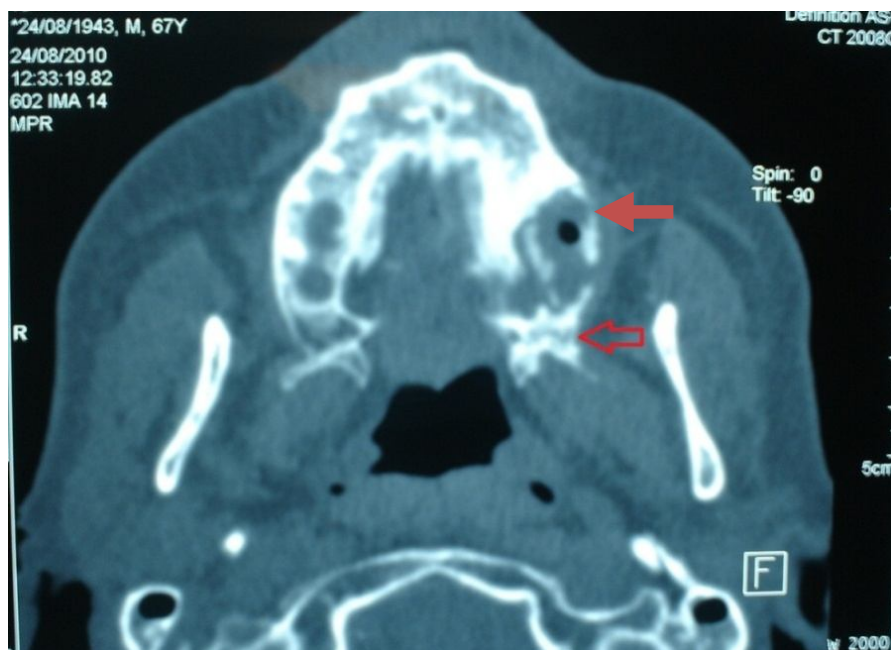
Les suites postopératoires ont été simples, le suivi a révélé un résultat satisfaisant avec une bonne cicatrisation muqueuse et osseuse.



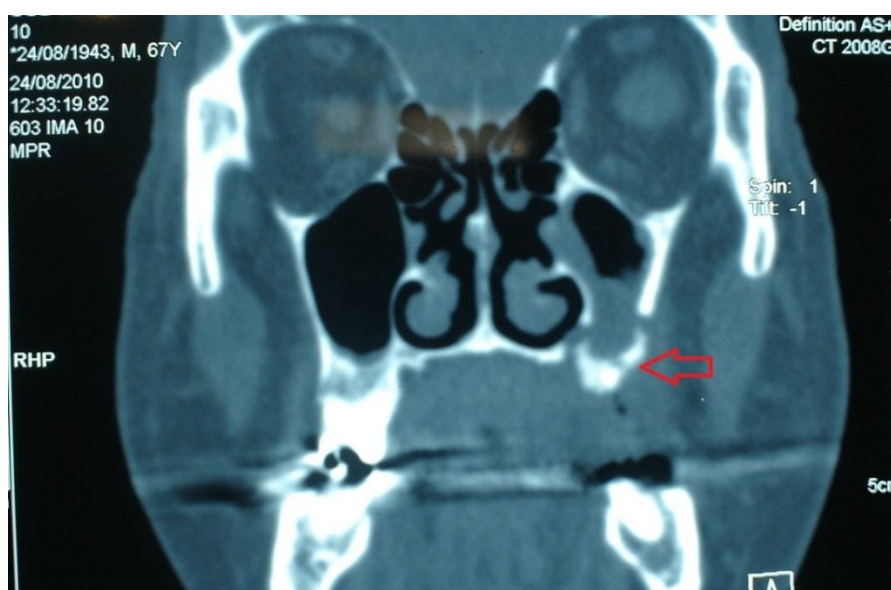
Radiographie panoramique montrant les 2 implants
dentaires effectuée le 08/07/2009



Radiographie panoramique effectuée après la chute
des implants dentaires en Août 2010



Tomodensitométrie en coupe axiale montrant le séquestre osseux
de la tubérosité du maxillaire



Tomodensitométrie en coupe coronale montrant le séquestre osseux de la tubérosité du
maxillaire ainsi que le comblement du sinus maxillaire gauche



Radiographie panoramique effectuée en Septembre 2010 après l'ablation du séquestre osseux.

*Cinquième partie :
Discussion, commentaires
et recommandations*

L'ostéochimionécrose, dont le diagnostic est souvent retardé, est d'intensité douloureuse variable, difficile à traiter et peut entraîner des séquelles. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif.

Il est donc important que les prescripteurs de bisphosphonates, ainsi que les chirurgiens dentistes, les stomatologues et les chirurgiens maxillo-faciaux, soient informés des risques de complications bucco-dentaires et osseuses graves qui existent pendant et après un traitement par bisphosphonates et qu'ils en informent leurs patients.

Prise en charge des patients présentant une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates : [8, 180,182,199]

La prise en charge des patients présentant une ostéochimionécrose avérée des maxillaires due aux bisphosphonates dépend de la gravité de l'atteinte.

Ruggiero a proposé une classification qui tient compte de l'évolution clinique de la lésion :

- ✧ **Stade 1** : exposition osseuse asymptomatique.
- ✧ **Stade 2** : exposition osseuse avec douleur et/ou infection.
- ✧ **Stade 3** : exposition osseuse avec douleur et/ou infection et fracture ou fistule externe.

Dans tous les cas, le patient doit impérativement être adressé à un service hospitalier d'odontologie, de chirurgie buccale, chirurgie maxillo-faciale ou O.R.L. Il est nécessaire de réaliser un bilan radiologique afin d'apprécier la sévérité de la nécrose et la présence éventuelle de séquestres osseux.

Le traitement par bisphosphonates sera arrêté ou poursuivi selon l'avis du médecin prescripteur. Une hygiène bucco-dentaire stricte est alors indispensable.

Le nombre rapporté de cas d'ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates étant corrélé le plus souvent à l'administration intraveineuse du produit, un consensus général fait état de la contre-indication formelle des implants chez les patients traités par bisphosphonates par voie intraveineuse. En ce qui concerne les patients traités par bisphosphonates oraux, il n'y a pas de contre-indication absolue à la mise en place d'implants, mais des précautions à prendre tant le recul est faible sur les bisphosphonates et leur action dans le développement de l'ostéochimionécrose.

Pour notre cas, la pose d'implants dentaires a été le déclencheur, favorisant ainsi l'apparition d'une nécrose de la région correspondante, entraînant la chute de ces implants et la formation d'un séquestre osseux. On a préconisé l'arrêt immédiat des bisphosphonates avec l'instauration d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse.

Un traitement antalgique et antiseptique local quotidien (Chlorhexidine à 0,12%) est recommandé lorsqu'il y a présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche.

Les traitements chirurgicaux doivent être évités au maximum ou ne s'envisager qu'à minima.

Il est recommandé de régulariser les bords osseux qui risquent de traumatiser les tissus mous environnants et d'éliminer les séquestres mobiles pour le confort du patient.

Lorsque l'ostéochimionécrose prend des proportions importantes en intéressant largement la mandibule, les greffes osseuses doivent être évitées. Il sera préférable d'utiliser un fixateur externe ou une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés le plus loin possible de la zone de nécrose.

Marx R.E. et coll. ont proposé un protocole de traitement selon le stade d'évolution de l'ostéonécrose :

- ✧ **Stade 1** : l'exposition osseuse est asymptomatique. Pas de traitement systémique mais rinçage buccal 3 fois/jour avec de la chlorhexidine à 0,12%.
- ✧ **Stade 2** : l'exposition osseuse s'accompagne de douleurs et d'une infection. On continue le rinçage buccal 3 fois/jour mais on ajoute une antibiothérapie (penicilline, doxycycline, levofloxacin ou érythromycine).
- ✧ **Stade 3** : il n'y a pas d'évolution favorable. On continue l'antibiothérapie et on réalise une résection osseuse (alvéolectomie ou résection osseuse plus large).

Pour notre patient, un traitement chirurgical conservateur a été préconisé sous forme d'ablation du séquestre osseux avec abrasion du tissu de granulation et lavage du sinus maxillaire gauche qui été comblé.

Cette chirurgie a été suivie d'un traitement par oxygénothérapie hyperbare (20 séances à raison de 2,5ata/jour (atmosphère absolue)) ce qui a permis l'amélioration de la cicatrisation de la muqueuse et le recouvrement du maxillaire.

Stratégies et Recommandations : [182]

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (l'AFSSAPS), en collaboration avec un groupe d'experts comprenant des cliniciens, des stomatologues, des chirurgiens maxillo-faciaux et des chirurgiens dentistes a élaboré des recommandations concernant la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. Ces recommandations concernent trois situations:

- 1.** patients candidats à un traitement par bisphosphonates ;
- 2.** patients traités par bisphosphonates sans évidence d'ostéonécrose des maxillaires ;
- 3.** patients traités par bisphosphonates atteints d'une ostéonécrose des maxillaires avérée.

Ces recommandations sont des lignes directrices et seront mises à jour régulièrement afin de prendre en compte les dernières données scientifiques concernant cette complication du traitement par les bisphosphonates.

1. PATIENTS CANDIDATS A UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES

a. Chez les patients devant recevoir un bisphosphonate dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable :

- ✧ De réaliser un bilan bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue.
- ✧ De réaliser un bilan radiologique : le panoramique dentaire devra être complété par des clichés rétroalvéolaires voire un dentalscanner en cas de doute concernant un foyer infectieux.

Il est préférable de ne débiter le traitement par bisphosphonates, si l'état clinique du patient le permet, qu'une fois la situation dentaire assainie : il faut effectuer les soins dentaires nécessaires, éliminer tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et, dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120 jours).

b. Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :

- ✧ D'effectuer un bilan bucco-dentaire, suivi des soins dentaires nécessaires.

Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par bisphosphonates chez les patients à risque élevé de fractures.

2. PATIENTS TRAITES PAR BISPHOSPHONATE SANS EVIDENCE D'OSTEONECROSE

a. Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable de :

- ✧ Réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue.
- ✧ Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse. Il convient :
- De limiter les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) :
 - sans arrêter le traitement par bisphosphonates,
 - sous anesthésie locale ou locorégionale, sans vasoconstricteur,
 - sous traitement antibiotique la veille de l'extraction puis jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement),
 - régulariser la crête alvéolaire et
 - suturer les berges de façon hermétique
- D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour stabiliser les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, plutôt qu'une extraction ;

- D'éviter l'extraction en présence d'une dent avec carie délabrante mais sans mobilité pathologique, en réalisant un traitement de racine (en coupant la couronne de la dent au ras de la gencive), et en reconstituant la dent avec les techniques conventionnelles en prenant la précaution de ne pas altérer les tissus environnants ;
- De contre-indiquer les traitements parodontaux chirurgicaux ;
- De contre-indiquer l'implantologie. En revanche, la présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ostéonécrose des maxillaires; ils doivent être conservés.

b. Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :

- ✧ De réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue au moindre symptôme bucco-dentaire et, comme recommandé dans la population générale au minimum une fois par an.
- ✧ D'effectuer les avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible.

La chirurgie nécessaire sera réalisée en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale ; s'il existe des problèmes de fermeture de la plaie on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de bisphosphonates pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire.

c. Recommandations générales concernant les patients sans évidence d'ostéonécrose, avant ou pendant un traitement par bisphosphonate intraveineux ou oral (situations 1 et 2):

- ✧ Les soins dentaires peuvent être effectués en ville ou à l'hôpital.
- ✧ Le chirurgien dentiste est invité à questionner le patient afin de s'assurer que celui-ci a été correctement informé du risque d'ostéonécrose des maxillaires et de la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire.
- ✧ Le patient doit être informé de la nécessité de signaler toute mobilité dentaire ou toute douleur, gonflement, ou inflammation de la muqueuse gingivale à son chirurgien dentiste ou à son (ses) médecin(s).

3. PATIENTS ATTEINTS D'UNE OSTEONECROSE AVEREE

- a. Le patient doit être impérativement adressé à un service hospitalier de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de :
- ✧ réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire) afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre
 - ✧ éviter tout geste chirurgical,
 - ✧ traiter médicalement la douleur,
 - ✧ poursuivre une hygiène bucco dentaire stricte.

- b. Des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique (chlorhexidine aqueuse à 0,1%) sont recommandés en présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche.
- c. Les traitements chirurgicaux ne doivent s'envisager qu'à minima. Il conviendra de préférer une chirurgie de propreté : régularisation des bords traumatisants les tissus mous environnant, élimination de séquestre mobile.

En cas de fractures et lorsque la nécrose osseuse envahit largement la mandibule, il faut éviter les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées. Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose.

d- Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur de la complication du traitement par biphosphonates. La poursuite du traitement par bisphosphonates doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur.



Conclusion

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux qui ralentissent le remodelage osseux en inhibant l'activité des ostéoclastes mais en maintenant la masse osseuse. Par leurs propriétés antirésorbantes, ils ont une place de choix dans le traitement des affections ostéolytiques bénignes ou malignes.

Cliniquement, les éléments caractéristiques de l'ostéochimionécrose sont au début un tableau inflammatoire avec mobilité dentaire inexplicée, puis une exposition osseuse persistante et l'expulsion de séquestres, parfois dans un tableau infectieux avec fistule cutanée. En imagerie, l'ostéocondensation, les séquestres, l'ostéogenèse périostée et l'hyperfixation scintigraphique sont les aspects caractéristiques.

En pratique, il faut noter que les ostéochimionécroses de la mâchoire sont rares et ne surviendraient que chez un malade sur 10.000 traités par bisphosphonates. Mais le manque d'information des praticiens sur les complications que peuvent entraîner les bisphosphonates nous amènent à penser que les cas rapportés jusqu'à maintenant ne représentent que le sommet de l'iceberg et que le pire est à venir.

L'évolution est volontiers désespérante, rebelle aux traitements habituels, parfois aggravée par des gestes chirurgicaux intempestifs.

Cependant, des traitements alternatifs aux bisphosphonates existent comme par exemple le ranelate de strontium qui semble à priori ne pas exposer les patients au risque de survenue d'ostéochimionécrose de la mâchoire. Ce traitement efficace pour l'ostéoporose inhibe la résorption osseuse, augmente la formation de tissu osseux et améliore sa qualité.

Il améliorerait par ailleurs l'ostéo-intégration des implants en améliorant la qualité intrinsèque du tissu osseux à proximité de l'implant.

Face au développement de bisphosphonates de plus en plus puissants, notre profession devrait se mobiliser pour diffuser l'information à tous les prescripteurs quant à l'augmentation du risque avec la dose, la durée d'administration et la puissance des bisphosphonates (notion de dose-cumulée). Ainsi, les médecins prescripteurs devraient évaluer le rapport bénéfice/risques avant d'initier un traitement par bisphosphonates et collaborer avec le chirurgien-dentiste afin qu'un suivi régulier et des actions de prévention bucco-dentaire soit réalisés chez les patients.

Une telle attitude préventive réduirait le risque d'apparition des cas graves d'ostéochimionécrose des maxillaires chez les patients sous bisphosphonates.



Résumés

RÉSUMÉ :**Titre : Ostéochimionécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates****A propos d'un cas clinique et revue de la littérature****Auteur : Mme Maha SABBANI****Mots clés : ostéochimionécrose, maxillaires, bisphosphonates**

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique. Ils possèdent des propriétés anti-angiogénique, anti-inflammatoire, anti-résorption osseuse et anti-tumorale.

Ils sont communément utilisés dans le traitement de l'ostéoporose, ainsi que dans d'autres affections bénignes (maladie de Paget, rhumatisme inflammatoire, maladie de Gaucher...) et dans des affections malignes telles le myélome et les métastases osseuses.

Plusieurs générations de bisphosphonates se sont succédé, améliorant la biodisponibilité du produit actif et son potentiel antirésorption, démontrant ainsi leur efficacité significative en réduisant la morbidité.

Le cas présenté est celui d'un patient atteint d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par corticoïdes pendant 10ans et mis sous bisphosphonates pendant 7ans en prévention des fractures osseuses.

La chute spontanée de ses implants dentaires a motivé la consultation. Une radiographie panoramique et une tomодensitométrie maxillo-faciale ont permis de poser le diagnostic d'ostéochimionécrose maxillaire induite par les bisphosphonates.

L'attitude thérapeutique était sous forme de traitement chirurgical conservateur avec antibiothérapie et oxygénothérapie hyperbare associée, avec arrêt des bisphosphonates en cause ce qui a permis une bonne cicatrisation muqueuse et osseuse.

Nous avons essayé de démontrer à partir de notre cas que la prise en charge de l'ostéochimionécrose des maxillaires par bisphosphonates est problématique.

La décision d'intervention ou d'abstention est délicate à prendre et l'extension des lésions peut se faire rapidement.

SUMMARY

Title : Osteonecrosis of the jaw bone linked to bisphosphonates

About a clinical case and review of the literature

Author : Mme Maha SABBANI

Key words : Osteonecrosis, jaw bone, bisphosphonates

Bisphosphonates are structural analogues of pyrophosphates inorganic.

They have an anti-angiogenic, anti- inflammatory, anti-bone resorption and anti-tumor properties.

Bisphosphonates are commonly used in the treatment of the osteoporosis as well as in the other benign diseases (Paget's disease, inflammatory rheumatism, Gaucher's disease) and in malignant diseases such the myeloma and the bone metastases.

Several generations of bisphosphonates followed one another, improving the bioavailability of the active product and its potential anti-resorption, so demonstrating their significant efficiency by reducing the morbidity.

The presented case is of a patient affected by a rheumatoid arthritis treated by corticoids for 10 years, and put under bisphosphonates for 7 years in prevention of the bone fractures.

The spontaneous fall of its implants motivated the consultation. A panoramic radiography and a maxillofacial computed tomography allowed to make the diagnosis of osteonecrosis of jaw associated with the use of bisphosphonates.

The therapeutic attitude was a conservative surgical treatment with antibiotherapy associated to hyperbaric oxygen therapy, and to stop the bisphosphonates in cause, what allowed a good mucous and bone cicatrization.

We tried to demonstrate from our case that the care of osteonecrosis of the jaw bone linked to bisphosphonates is problematic.

The decision of intervention or abstention is delicate to set and the extension of the damage can be quickly made.

الملخص:

العنوان: النخر العظمي لعظام الفكين الناتج عن البايفوسفونيت
بصدّد حالة سريرية واحدة مع استعراض الأدبيات.

من طرف: مها الصباني

الكلمات الأساسية: النخر العظمي، عظام الفكين، البايفوسفونيت

تعتبر "البايفوسفونيت" نظائر هيكليّة "البيروفسفات" غير العضوية، وتمتلك مفعولا مكافحا للإجراءات الجينية، والالتهاب، والأورام وتآكل العظام.

وتستعمل "البايفوسفونيت" عادة لمعالجة ترقق العظام، وكذلك لمعالجة الأمراض الحميدة، كمرض "باجيت" والروماتيزم التحريضية، ومرض "كوشي" بالإضافة للأمراض الخبيثة المدمرة للعظام، كانبثاث العظام، والميلوما المتعددة.

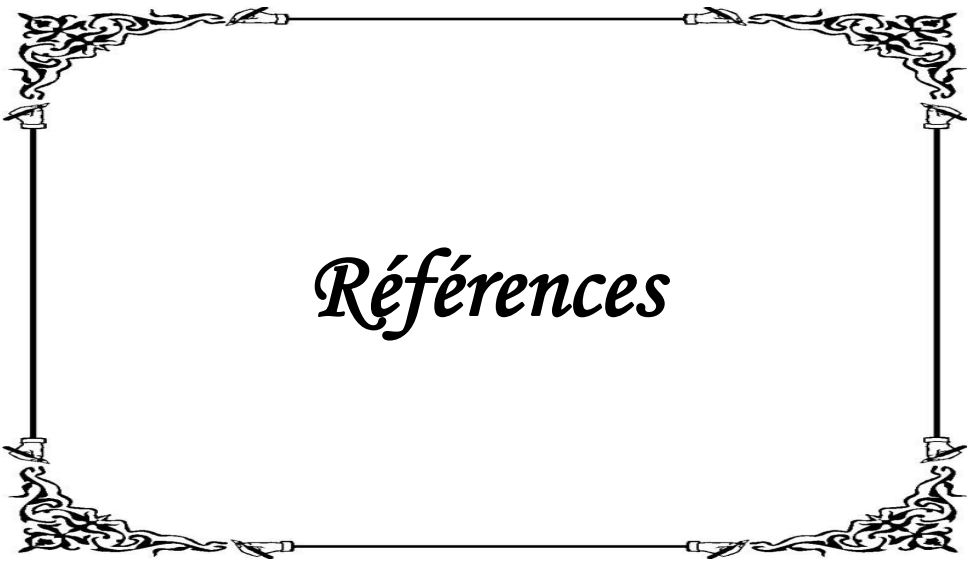
تتألت عدة أجيال من "البايفوسفونيت" و تحسن التوافر البيولوجي للمنتج النشط، وفعاليته ضد تآكل العظام، وبرهنت الأجيال عن فعاليته في إنقاص الحالة المرضية.

والحالة التي بين أيدينا هي لمريض مصاب بمرض التهاب المفاصل الرثياني، الذي عالجه بـ "الكورتيكوستيرويد" لمدة عشر سنوات، بالإضافة "للبايفوسفونيت" لمدة سبع سنوات للوقاية من كسور العظام.

وقد عرض نفسه على الطبيب عند سقوط طقم أسنانه وبعد إجراء الكشف الإشعاعي، اتضح مرض من يعاني أنه لنا نخر عظام الفكين الناتج عن "البايفوسفونيت".

كان العلاج جراحيا محافظا بالإضافة إلى علاج بالمضادات الحيوية، والأكسجين المضغوط، مع توقيف "البايفوسفونيت" المسببة لنخر عظام الفكين، مما مكن من تحسين حالته.

انطلاقا من حالة الدراسة هذه؛ أردنا توضيح مدى إشكالية العناية بالمرضى المصابين بالنخر العظمي للفكين المرتبط بـ "البايفوسفونيت". فاتخاذ القرار بالجراحة أو التجاهل يصعب في كثير من الأحيان، كما أن انتشار الضرر يمكن أن يحصل بسرعة.



Références

- [1] **DR ALBERT HAUTEVILLE**
Anatomie de la mandibule
<http://conseildentaire.com>, 27Juillet 2011
- [2] **DENHEZ F., GIRAUD O., SEIGNEURIC J.B., PARANQUE A.R.**
Fractures de la mandibule
Encyclopédie médico-chirurgicale ; 22-062-D-30 ;2007
- [3] **CHAMPSAUR. P, PASCAL. T, VIDAL. V, GAUBERT. JY, JM BARTOLI, MOULIN.G**
Radioanatomie des sinus de la face
Formation médicale continue J Radiol 2003 ; 84 : 885-900
- [4] **COURET. I**
Biologie du remodelage osseux
Médecine Nucléaire–Imagerie fonctionnelle et métabolique 2004 ;
28(2) : 58
- [5] **MAES. J-M, RAOUL. G, OMEZZINE. M, FERRI. J**
Ostéites des os de la face
Encycl méd chir ; 22-062-D-10; 1996
- [6] **TOPPETS. V, PASTORET. V, DE BEHR. V, ANTOINE. N, DESSY. C, GABRIEL. A**
Morphologie,croissance et remaniement du tissu osseux
Ann. Méd. Vét 2004 ; 148 : 1-13
- [7] **LORTHOLARY. A, ALLEAUME. C, PLEIN. F, LARRA. F**
Métastases ostéolytiques du cancer du sein et bisphosphonates
Rev Med Interne 1992 ; 13 : 238-242

- [8] **SEMAAN ABI NAJM, PHILIPPE LESCLOUS, TOMMASO LOMBARI, IMEN BOUZOUITA, JEAN-PIERRE CARREL, JACKY SAMSON**
Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates : mise au point
Medicine buccale chirurgie buccale VOL. 14, N° 1, 2008 page 5-18
- [9] **FRANK H. NETTER**
Atlas d'anatomie humaine 2^{ème} édition
- [10] **ABI NAJM. S, LYSITSA. S, CARREL. J-P, LESCLOUS. P, LOMBARDI. T, SAMSON. J**
Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates.
Presse Med 2005 ; 34: 1073-1077.
- [11] **FLEISCH H. BISPHOSPHONATES: MECHANISMS OF ACTION.**
Endocr Rev 1998; 19: 80-100
- [12] **ROGERS MJ.**
From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates.
Calcif Tissue Int 2004 ; 75: 451-61.
- [13] **SCHENK R, EGLLI P, FLEISCH H, ROSINI S.**
Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat.
Calcif Tissue Int 1986 ; 38: 342-9.
- [14] **BARTL R.**
Ostéoporose.
Maloine, Paris 2003.

- [15] RUSSEL RG, CROUCHER PI, ROGERS MJ .**
 Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses.
 Osteoporos Int 1999; 9 (suppl 2) : 66-80.
- [16] PENNANEN N, LAPINJOKI S, URTTI A, MONKKONEN J.**
 Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro.
 Pharm Res 1995 ; 12: 916-22.
- [17] DERENNE S, AMIOT M, BARILLE S, COLLETTE M , ROBILLARD N, BERTHAUD.P, HAROUSSEAU JL, BATAILLE R .**
 Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment.
 J Bone Miner Res 1999 ; 14: 2048-56.
- [18] WOOD J, BONJEAN K, RUETZ S, BELLAHCENE A, DEVY L, FOIDART JM, CASTRONOVO V, GREEN JR.**
 Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid.
 J Pharmacol Exp Ther 2002 ; 302:1055-61.
- [19] MARIE PJ, HOTT M, GARBA MT.**
 Inhibition of bone matrix apposition by (3-amino-1-hydroxypropylidene) - 1,1 - b isphosphonate (AHPPrBP) in the mouse.
 Bone 1985 ; 6 : 193-200.

[20] THOMAS BJ, AMSTUTZ HC.

Results of the administration of diphosphonate for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty.

J Bone Joint Surg 1985 ; 67: 400-3.

[21] GOLOMB G, LANGER R, SCHOEN FJ, SMITH MS, CHOI YM, LEVY RJ.

Controlled release of diphosphonate to inhibit bioprosthetic heart valve calcification: dose-response and mechanistic studies.

J Contr Rel 1986 ; 4: 181-94.

[22] HOLLANDER W, PRUSTY S, NAGRAJ S, KIRKPATRICK B , PADDOCK J, COLOMBO M . COMPARATIVE EFFECTS OF CEBATEN (PHB) AND dichlormethylene diphosphonate (Cl₂ MBP) on the development of atherosclerosis in the cynomolgus monkey.

Atherosclerosis 1978; 31: 307-25.

[23] KAHN SA, KANIS JA, VASIHARAN S, KLINE WF, MATUSZEWSKI BK, MC CLOSKEY EV, BENETON MN , GERTZ BJ, SCIBERRAS DG, HOLLAND SD, ORGEE J, COOMBES GM, ROGERS SR, PORRAS AG.

Elimination and biochemical response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis.

J Bone Miner Res 1997; 12:1700-7.

[24] JEAN LATREILLE MDCM FRCPC

CICM/hop Charles LeMoyne, U. de Sherbrooke, Longueuil

[25] ALEXANDRE. C

Action des bisphosphonates sur l'ostéolyse maligne.

La Presse Médicale, 1999 ; 28 ; 1 5 3 6

- [26] SANSOM. L N, NECCIARI. I, ET THIERCELIN. J. F**
Human Pharmacokinetics of Tiludronate
Bone 1995; 17(5): Suppl (3479-83)
- [27] FERNANDEZ. N P, FRESCO.R E, URIZAR. J M A**
Biphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects
Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E396-400
- [28] SOPHIE BARILLE-NION REGIS BATAILLE ,**
Inserm U463, Institut de biologie
Hématologie. Volume 9, Numéro 3, 220-9, Mai 2003, MINI-REVUE
- [29] PIERRE-HENRI BOUGEON**
Les bisphosphonates, mécanisme d'action et donnée pratiques
EMC, 2008
- [30] LIN JH.**
Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties.
Bone 1996;18(2):75–85.
- [31] RCHBOURG. B, BUGINNIET. JM**
Systeme artériel cervico-facial
EMC (22-001-B-30)
- [32] PORRAS AG, HOLLAND SD, GERTZ BJ.**
Pharmacokinetics of alendronate.
Clin Pharmacokinet 1999;36(5):315–28.

[33] CREMERS SC, PILLAI G, PAPAPOULOS SE.

Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis.

Clin Pharmacokinet 2005;44(6):551–70.

[34] GERTZ BJ, HOLLAND SD, KLINE WF, MATUSZEWSKI BK, FREEMAN A, QUAN H, ET AL.

Studies of the oral bioavailability of alendronate.

Clin Pharmacol Ther 1995;58(3):288–98.

[35] MONKKONEN J, KOPONEN HM, YLITALO P.

Comparison of the distribution of three bisphosphonates in mice.

Pharmacol Toxicol 1990;66(4):294–8.

[36] DAUBINE F, LE GALL C, GASSER J, GREEN J, CLEZARDIN P.

Antitumor effects of clinical dosing regimens of bisphosphonates in experimental breast cancer bone metastasis.

J Natl Cancer Inst 2007;99(4):322–30.

[37] KONE PAUL. I, GENNARI. J.M, RETORNAZ. K, JOUVE. J L, BOLLINI. G

Les bisphosphonates chez l'enfant : présent et avenir

Arch Pédiatr 2002 ; 8 : 836-42

[38] DECROISSETTES. C

Le traitement des métastases osseuses par les bisphosphonates

Médecine Nucléaire – Imagerie Fonctionnelle et métabolique – 2006 – vol.30–n°3

- [39] MAES J M, VIEILLARD. M H, PENEL. G, RAOUL. G, FERRI. J**
Ostéonécroses des maxillaires sous bisphosphonates.
Encycl méd chir ; 22-062-D-30 ; 2007
- [40] P. ALLAIN**
"Les médicaments" 3ème édition
- [41] THIERRY THOMASA, VERONIQUE BREUILB, KARINE BRIOTC**
Les bisphosphonates oraux dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique/ Oral bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis
Revue du Rhumatisme 73 (2006) 817–827
- [42] REY J-B, J, LAUNAY-VACHER V.**
Point sur la prise en charge des métastases osseuses avec les bisphosphonates IV en cancérologie.
J Pharm Clin 2006;25:129-37.
- [43] MAZIERES. D B .**
Guide pratique de rhumatologie
Edition masson 2002. P 705-707
- [44] FORDHAM J.**
Osteoporosis: Your Questions Answered
Churchill Livingstone, Angleterre, 2004, p.48

- [45] PHILIPPE ORCEL, JOHANN BEAUDREUIL**
 Les bisphosphonates en dehors de l'ostéoporose
 Rev Rhum [Ed Fr] 2002 ; 69 : 20-29
 Bone diseases, excluding osteoporosis, and bisphosphonates – Joint
 Bone Spine 2002; 69: 19-27
- [46] BREUIL V, COSMAN F, STEIN L, HORBERT W, NIEVES J, SHEN V, ET AL.**
 Human osteoclast formation and activity in vitro: effects of
 alendronate.
 J Bone Miner Res 1998;13:1721–9.
- [47] RUSSEL RGG, ROGERS MJ.**
 Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again.
 Bone 1999;25:97–106.
- [48] El Hassan El Bouchikhi**
 Ostéochimionécrose des os maxillaires sous biphosphonates
 Thèse N° 65 ; Université Mohammed V-Souissi
 Faculté de Médecine Dentaire de Rabat, Maroc
- [49] Pierre GALL**
 Implants et biphosphonates : Evaluation du risque
 d'ostéochimionécrose et rapprochement avec l'implantologie en
 secteur irradié et l'ostéoradionécrose
 Thèse N°3438
 Académie de Nancy-Metz
 Université Henri Poincare-Nancy I, Faculté de Chirurgie Dentaire

[50] GERING A., GRANGE L., VILLIER C. ET AL.

Les osteonecroses de la machoire associees aux bisphosphonates :
synthese bibliographique

Therapie 2007, vol.62, n°1, pp. 49-54.

[51] MAGREMANNE M., AUBERT C., VERVAET C. ET AL.

Ostéochimionécrose maxillomandibulaire et bisphosphonates. A
propos d'un cas et revue de la littérature.

Revue médicale de Bruxelles, 2007, vol.28, n°5, pp. 453-458.

[52] MARX R.E., SAWATARI Y., FORTIN M. ET AL.

Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis)
of the jaws : risk factors, recognition, prevention, and treatment.

Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2005, vol.63, pp. 1567-1575.

[53] NAVEAU A. ET NAVEAU B.

Osteonecroses de la machoire et bisphosphonates

Revue du Rhumatisme, 2006, vol.73, pp. 7-9.

[54] ORLANDINI F., BOSSARD D., BLANC G. ET AL.

Osteonecrose de la machoire sous bisphosphonates : aspects
radiologiques.

Journal of Radiology, 2009, vol.90, pp. 199-205

[55] AMITAL H., APPLBAUM H, AAMAR S. ET AL.

Sapho syndrome treated with pamidronate : an open-label study of 10 patients. *Rheumatology*, 2004, vol.43, pp. 658-661.

[56] DANNEMANN C., GRATZ K.W. ET ZWAHLEN R.A.

Ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates.

Revue Mensuelle Suisse d'Odontostomatologie,
2008,vol.118,n°2,pp.119-123

[57] CLEZARDIN. P

Biphosphonates et métastases osseuses des tumeurs solides : intérêt thérapeutique au-delà de l'activité anti-ostéolytique.

Progrès en Urologie 2003, 13. Supp. 128-35

[58] GIGOROV. J, CLEZARDIN. P

Bisphosphonates et cancer : mécanismes d'action et indications cliniques dans l'ostéolyse maligne

La lettre du Cancérologue 2000 ; IX

[59] SATO. M, ET AL

Bisphosphonate Action : Alendronate Localization in Rat Bone and Effects on Osteoclast Ultrastructure

J. Clin. Invest 1991 ; 88 : 2095-2105

[60] GRAHAM. R, RUSSELL. G, ROGERS ET AL

Overview of Biphosphonates

Cancer 1997; 80 (8)

- [61] LORTHOLARY. A, ALLEAUME. C, PEIN. F, LARRA. F**
Métastases ostéolytiques du cancer du sein et bisphosphonates
Rev Med Interne 1992 ; 13 : 238-242
- [62] CARANO. A, ET AL**
Bisphosphonates Directly Inhibit the Bone Resorption Activity of Isolated Avian Osteoclasts In Vitro
J. Clin. Invest 1990. 85:456-461
- [63] SCHMIDT. A, ET AL**
Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: Inhibition by alendronate
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996; 93: 3068-3073
- [64] JONATHAN. R G, ET CLEZARDIN. P**
Mechanisms of Bisphosphonates Effects on Osteoclasts, Tumor Cell Growth, and Metastasis
Am J Clin Oncol 2002, 25 (6 Suppl 1): S3-S9
- [65] SAHNI. M, GUENTHER. H L, FLEISCH. H, COLLIN. P, MARTIN. T J**
Bisphosphonates Act on Rat Bone Resorption through the Mediation of Osteoblasts
J Clin Invest 1993 (91): 2004-2011
- [66] COLOMBEL. M**
Apport des bisphosphonates dans la prise en charge des métastases osseuses des cancers urologiques
Progrès en Urologie 2003, 13. Supp. 1 18-23

[67] VAN DER PLUIJM. G, ET AL

Bisphosphonates Inhibit the Adhesion of Breast Cancer Cells to Bone Matrices In Vitro

J. Clin. Invest 1996; 98 (3): 698-705

[68] BOISSIER. S, ET AL

Bisphosphonates Inhibit Prostate and Breast Carcinoma Cell Adhesion to Unmineralized and Mineralized Bone Extracellular Matrices

Cancer research 57(15), 3890-3894, 1997

[69] CLEZARDIN. P

Activité anti-tumorale des bisphosphonates: mythe ou réalité?

Rev Rhum 2002 ; 69 :997-1001

[70] YONEDA. T, ET AL

Inhibition of Osteolytic Bone Metastasis of Breast Cancer by Combined Treatment with Bisphosphonate Ibandronate and Tissue Inhibitor of the Matrix Metalloproteinase-2

J. Clin. Invest 1997.99(10), 2509-2517

[71] BOISSIER. S, ET AL

Bisphosphonates Inhibit Breast and Prostate Carcinoma Cell Invasion, an Early Event in the Formation of Bone Metastases

Cancer research 2000; 60: 2949-2954, June 1

[72] VIRTANEN. S, ET AL

Alendronate Inhibits Onvasion of PC-3 Prostate Cancer Cells by Affecting the Mevalonate Pathway

Cancer research 2002. 62: 2708-2714

[73] PAULE. B, CICCIO. A

Les bisphosphonates dans le traitement des metastases osseuses du cancer de la prostate

Progrès en Urologie (2001), 11, 1205-1212

[74] SIDDHIKA. G S ET COLSTON. K W

Direct effects of bisphosphonates on breast cancer cells

Breast Cancer Res 2002, 4:18-23

[75] GUISE. T A, MUNDY. G R.

Cancer and Bone.

Endocrine Reviews 1998, 19(1): 18-54

[76] BREUIL V.

Mechanisms of action of bisphosphonates.

Rev Rhum [Engl Ed] 1999 ; 66 : 339-43.

[77] CHAPURLAT R ET CHAPPARD D.

L'ostéoporose, mieux la comprendre pour mieux la traiter. Servier, 2009.

[78] PAZIANAS. M, MILLER. P, BLUMENTALS W.A. ET AL

A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics.

Clinical therapeutic, 2007, vol. 29, n°8, pp. 1548-1558.

[79] BEAUDREUIL J, ORCEL P.

L'hyper-résorption osseuse au cours du myélome multiple.

Presse Med 2000 ; 29 : 492-7.

[80] PAULE B, CLERC D, BRION N.

Bisphosphonates en cancérologie.

Presse Med 2000 ; 29 : 723-9.

[81] ORCEL P. Hypercalcémies des affections malignes. In : Kuntz D, Ed.

Maladies métaboliques osseuses.

Paris : Flammarion Médecine Sciences ; 1996. p. 391-412.

[82] SHIPMAN CM, ROGERS MJ, APPERLEY JF, RUSSELL RG, CROUCHE PI.

Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity.

Br J Haematol 1997 ; 98 : 665-72.

[83] HIRAGA T, WILLIAMS PJ, MUNDY GR, YONEDA T.

The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases.

Cancer Res 2001 ; 61 : 4418-24.

[84] PUROHIT OP, RADSTONE CR, ANTHONY C, KANIS JA, COLEMAN RE.

A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy.

Br J Cancer 1995 ; 72 : 1289-93.

[85] PECHERSTORFER M, HERRMANN Z, BODY JJ, MANEGOLD C, DEGARDIN M, CLEMENS MR, ET AL.

Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy.

J Clin Oncol 1996 ; 14 : 268-76.

[86] MAJOR P, LORTHOLARY A, HON J, ABDI E, MILLS G, MENSSEN HD, ET AL.

Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy : a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials.

J Clin Oncol 2001 ; 19 : 558-67.

[87] BERENSON JR, LIPTON A.

Bisphosphonates in the treatment of malignant bone disease.

Annu Rev Med 1999 ; 50 : 237-48.

[88] BELCH AR, BERGSAGEL DE, WILSON K, O'REILLY S, WILSON J, SUTTON D, ET AL.

Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma.

J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1397-402.

[89] LAHTINEN R, LAAKSO M, PALVA I, VIRKKUNEN P, ELOMAA I.

Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma.

Finnish Leukaemia Group. Lancet 1992 ; 340 : 1049-52.

[90] HEIM ME, CLEMENS MR, QUEISSER W.

Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma requiring treatment : a multicenter study.

Onkologie 1995 ; 18 : 439-48.

[91] MCCLOSKEY EV, MACLENNAN IC, DRAYSON MT, CHAPMAN C, DUNN J, KANIS JA.

A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults.

Br J Haematol 1998 ; 100 : 317-25.

[92] BRINCKER H, WESTIN J, ABILDGAARD N, GIMSING P, TURESSON I, HEDENUS M, ET AL.

Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma : a double-blind placebocontrolled trial.

Danish-Swedish co-operative study group. Br J Haematol 1998 ; 101 : 280-6.

- [93] BERENSON JR, LICHTENSTEIN A, PORTER L, DIMOPOULOS MA, BORDONI R, GEORGE S, ET AL.**

Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma.

Myeloma Aredia Study Group. N Engl J Med 1996 ; 334 : 488-93.

- [94] PATERSON AH, POWLES TJ, KANIS JA, MCCLOSKEY E, HANSON J, ASHLEY S.**

Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer.

J Clin Oncol 1993 ; 11 : 59-65.

- [95] HORTOBAGYI GN, THERIAULT RL, LIPTON A, PORTER L, BLAYNEY D, SINOFF C, ET AL.**

Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group.

J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2038-44.

- [96] THERIAULT RL, LIPTON A, HORTOBAGYI GN, LEFF R, GLUCK S, STEWART JF, ET AL.**

Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions : a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group.

J Clin Oncol 1999 ; 17 : 846-54.

- [97] CONTE PF, LATREILLE J, MAURIAC L, CALABRESI F, SANTOS R, CAMPOS D, ET AL.**

Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate : results from a multinational randomized controlled trial.

The Aredia Multinational Cooperative Group.

J Clin Oncol 1996 ; 14 : 2552-9.

- [98] KANIS JA, POWLES T, PATERSON AH, MCCLOSKEY EV, ASHLEY S.**

Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer.

Bone 1996 ; 19 : 663-7.

- [99] DIEL IJ, SOLOMAYER EF, COSTA SD, GOLLAN C, GOERNER R, WALLWIENER.D, ET AL.**

Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment.

NEngl JMed 1998 ; 339 : 357-63.

- [100] SAARTO T, BLOMQVIST C, VIRKKUNEN P, ELOMAA II.**

Adjuvant Clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients : 5-year results of a randomized controlled trial.

J Clin Oncol 2001 ; 19 : 10-7.

- [101] LIPTON A, THERIAULT RL, HORTOBAGYI GN, SIMEONE J, KNIGHT RD, MELLARS K, ET AL.**

Pamidronate prevents skeletal complications and its effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases : long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials.

Cancer 2000 ; 88 : 1082-90.

- [102] HILLNER BE, INGLE JN, BERENSON JR, JANJAN NA, ALBAIN KS, LIPTON A, ET AL.**

American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel.

J Clin Oncol 2000 ; 18 : 1378-91.

- [103] BERENSON JR, ROSEN LS, HOWELL A, PORTER L, COLEMAN RE, MORLEY W, ET AL.**

Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases.

Cancer 2001 ; 91 : 1191-200.

- [104] LORTHOLARY. A**

Hypercalcémies tumorales. Actualités sur le traitement par les bisphosphonates.

La Revue de Médecine Interne 2001; 22 (7): 648-652

[105] BRUMSEN C, HAMDY NA, PAPAPOULOS SE.

Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton.
Studies of young patients with severe osteoporosis.

Medicine (Baltimore) 1997 ; 76 : 266-83.

[106] ORCEL P.

Les moyens thérapeutiques : les médicaments et leurs mécanismes d'action. In:Meunier PJ, Ed. La maladie de Paget. Paris : John Libbey Eurotext ; 1998. p. 153-80.

[107] DELMAS PD,MEUNIER PJ.

The management of Paget's disease of bone.

N Engl J Med 1997 ; 336 : 558-66.

[108] ROUX C, GENNARI C, FARRERONS J, DEVOGELAER JP, MULDER H, KRUSE HP, ET AL.

Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone.

Arthritis Rheum 1995 ; 38 : 851-8.

[109] MILLER PD, BROWN JP, SIRIS ES, HOSEYNI MS, AXELROD DW, BEKKER PJ.

A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group.

Am JMed 1999 ; 106 : 513-20.

- [110] SIRIS ES, CHINES AA, ALTMAN RD, BROWN JP, JOHNSTON CC, LANG R, ET AL.**
Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone : an open label, multicenter study.
J Bone Miner Res 1998 ; 13 : 1032-8.
- [111] GUTTERIDGE DH, WARD LC, STEWART GO, RETALLACK RW, WILL RK, PRINCE RL, ET AL.** Paget's disease : acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another.
J Bone Miner Res 1999 ; 14 (Suppl 2) : 79-84.
- [112] SELBY PL.**
Pamidronate in the treatment of Paget's disease.
Bone 1999 ; 24 (Suppl 5) : 57-8.
- [113] CHAPURLAT RD, DELMAS PD, LIENS D, MEUNIER PJ.**
Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone.
J Bone Miner Res 1997 ; 12 : 1746-52.
- [114] WEINSTEIN RS.**
Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia : spectacular increase in bone density.
J Bone Miner Res 1997 ; 12 : 1314-5.
- [115] GLORIEUX FH, BISHOP NJ, PLOTKIN H, CHABOT G, LANOUE G, TRAVERS R.**
Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl JMed 1998 ; 339 : 947-52.

- [116] PLOTKIN H, RAUCH F, BISHOP NJ, MONTPETIT K, RUCK-GIBIS J, TRAVERS R, ET al.**
Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age.
J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 1846-50.
- [117] CORTET B, FLIPO RM, COQUERELLE P, DUQUESNOY B, DELCAMBRE B.**
Treatment of severe, recalcitrant reflex sympathetic dystrophy : assessment of efficacy and safety of the second generation bisphosphonate pamidronate.
Clin Rheumatol 1997 ; 16 : 51-6.
- [118] MAILLEFERT JF, CORTET B, AHO S.**
Pooled results from 2 trials evaluating biphosphonates in reflex sympathetic dystrophy.
J Rheumatol 1999 ; 26 : 1856-7.
- [119] LIENS D, LAVOIGNAT D, MEUNIER PJ, DELMAS PD.**
Bisphosphonate et algodystrophie réflexe.
In : Simon L, Péliissier J, Hérisson C, Eds. Actualités en rééducation fonctionnelle et réadaptation, 20e série. Paris : Masson ; 1995. p. 380-382.
- [120] ADAMI S, FOSSALUZZA V, GATTI D, FRACASSI E, BRAGA V.**
Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome.
Ann Rheum Dis 1997 ; 56 : 201-4.
- [121] DUBOURG G, ORCEL P.**
Traitement d'une fracture vertébrale ostéoporotique récente.
In : Kahn MF, Kuntz D, Meyer O, Bardin T, Orcel P, Guérin C, Eds. L'Actualité rhumatologique 1999. Paris : Expansion Scientifique Publications ; 1999. p. 406-21.

[122] GANGJI V, APPELBOOM T.

Analgesic of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures.

Clin Rheumatol 1999 ; 18 : 266-7.

[123] EASTELL R, DEVOGELAER JP, PEEL NF, CHINES AA, BAX DE, SACCO- GIBSON N, ET AL.

Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients.

Osteoporos Int 2000 ; 11 : 331-7.

[124] MULLER K, WIESENBERG I, JAEGGI K, GREEN JR.

Effects of the bisphosphonate zoledronate on bone loss in the ovariectomized and in the adjuvant arthritic rat.

Arzneimittelforschung 1998 ; 48 : 81-6.

[125] GOUGH A, SAMBROOK P, DEVLIN J, HUISSOON A, NJEH C, ROBBINS S, ET AL.

Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis.

J Rheumatol 1998 ; 25 : 1282-9.

[126] EGGELMEIJER F,PAPAPOULOS SE,VAN PAASSEN HC,DIJKMANS BA,BREEDVELD FC

Clinical and biochemical response to single infusion of pamidronate in patients with active rheumatoid arthritis : a double blind placebo controlled study.

J Rheumatol 1994 ; 21 : 2016-20.

- [127] EGGELMEIJER F, PAPAPOULOS SE, VAN PAASSEN HC, DIJKMANS BA, VALKEMA R, WESTEDT ML, ET AL.**
Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial.
Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 396-402.
- [128] TOUSSIROT E, RICARD-BLUM S, DUMOULIN G, CEDOZ JP, WENDLING D.**
Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis.
Rheumatology (Oxford) 1999 ; 38 : 21-7.
- [129] MAKSYMOWYCH WP, LAMBERT R, JHANGRI GS, LECLERCQ S, CHIU P, WONG B, ET AL.**
Clinical and radiological amelioration of 28 refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy.
J Rheumatol 2001 ; 28 : 144-55.
- [130] STIRMANN. J, CAUBEL. I, BELMATOUG. N**
La maladie de gaucher
Encyclopédie orphanet, dec 2004
- [131] RATTIN. C, VANOLI. A, LATOMBE. I**
Ostéonécrose extensive des maxillaires induite par les bisphosphonates
Annales d'otolaryngologie et chirurgie cervico-faciale 2008 ; 125 : 24-29

[132] MUKAMEL. M, HOREV. G, MIMOUNI. M

New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: A study of composition and treatment

The journal of pediatrics 2001; 138(5): 763-766

[133] SCHILLING. F . LE SYNDROME DE SAPHO.

Encyclopédie Orphanet, octobre 2004

[134] BODIC. F, HAMEL. L, LEROUXEL. E, BASLE. M F, CHAPPARD. D

Perte osseuse et dents.

Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 397-403

[135] MITSUTA. T ; HORIUCHI. H ; SHINODE. H

Effects of Topical Administration of Clodronate on Alveolar Bone Resorption in Rats with Experimental Periodontitis

Journal of Periodontology 2002, 73(5): 479-486

[136] TANI-ISHII; MINAMIDA. G; SAITOH. D ; CHIEDA. K, ET AL

Inhibitory Effects of Incadronate on the Progression of Rat Experimental Periodontitis by Porphyromonas gingivalis Infection.

Journal of Periodontology 2003; 74(5): 603-609

[137] HASLETT. C, CHILVERS E.R, HUNTER J. A. A, BOON N.A, DAVIDSON

Médecine interne: principes et pratiques.

Maloine ed. 2000

- [138] KHOSLA S, BURR D, CAULEY J, DEMPSTER DW, EBELING PR, FELSENBURG D, ET AL.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.
J Bone Miner Res 2007;22:1479–91.
- [139] BADROS A, WEIKEL D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al.** Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors.
J Clin Oncol 2006;24:945–52.
- [140] RUGGIERO SL, MEHROTRA B, ROSENBERG TJ, ENGROFF SL.** Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases.
J Oral Maxillofac Surg 2004;62:527–534.
- [141] MORRISH JR RB, CHAN E, SILVERMAN JR S, MEYER J, FU KK, GREENSPAN D.** Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma.
Cancer 1981;47:1980–3.
- [142] SCHWARTZ HC.** Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy.
Head Neck Surg 1982;4:251–3.
- [143] COLEMAN RE.** Skeletal complications of malignancy.
Cancer 1997;80:1588–94.

[144] SIMON. A ET AL

Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par bisphosphonates: revue systématique de la littérature

Revue du rhumatisme 74 (2007) 1039-1208

[145] MARX. R

Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic.

J Oral Maxillofac Surg 2003; 61:1115-17

[146] LUGASSY. G, SHAHAM. R, NEMETS. A, BEN-DOR. D, NAHLIELI. O.

Severe osteomyelitis of the jaws in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity.

The American journal of medicine. sept 2004; 117:440-1

[147] BODIC F, HAMEL L, LEROUXEL E, BASLÉ MF, CHAPPARD D.

Bone loss and teeth.

Joint Bone Spine 2005;72:215–21.

[148] BAMIAS A, KASTRITIS E, BAMIA C, MOULOPOULOS LA, MELAKOPOULOS I, BOZAS G, ET AL.

Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence risk factors.

J Clin Oncol 2005;23:8580–8587.

[149] RUGGIERO SL, FANTASIA J, CARLSON E.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;102:433–41.

- [150] WOELLER A, GERING A, BRIX M, BETTEGA G, LEBEAU J.**
Ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates : cinq cas.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006;107:417–22.
- [151] MARX RE, CILLO JE, ULLOA JJ**
Oral Biphosphonate-Induced Osteonecrosis : Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment.
J Oral Maxillofac Surg 2007 ; 65 : 2397-410
- [152] POLIZZOTO MN, COUSINS V, SCHWARER AP**
Biphosphonate associated osteonecrosis of the auditory canal.
Br J Haematol 2006 ; 132 : 114
- [153] WANG J, ET AL.**
Osteonecrosis of the jaws associated with chemotherapy.
J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1104–7.
- [154] MIGLIORATI CA.**
Biphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis.
J Clin Oncol 2003;21:4253–4.
- [155] ESTILO CL, VAN POZNAK C, WILLIAMS T, ET AL.**
Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study.
Am Soc Clin Oncol 2004 (abstract 8088).
- [156] BAGAN JV, ET AL.**
Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol
Med 2005;34(2):120–3.

[157] CARTER GD, GOSS AN, DOECKE C.

Biphosphonates and avasculaire necrosis of the jaws: a possible association.

Med J 2005;182(8):413–5.

[158] PURCELL PM, BOYD IW.

Biphosphonates and osteonecrosis of the jaws.

Med J 2005;182(8):417–8.

[159] GARG AK.

Bisphosphonates and avascular necrosis of alveolar bone: a potential threat to dental implants.

Dent Implantol Update 2006;17:73–8.

[160] DIEL IJ, FOGELMAN I, AL-NAWAS B ET AL.

Pathophysiology, risk factors and management of biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of aminoand non aminobisphosphonates ?

Crit Rev Oncol Hematol 2007; 64 : 198-207

[161] VIEILLARD MH, MAES JM, PENEL G ET AL.

Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonates therapy.

Joint Bone Spine 2008 ; 75 : 34-40

[162] American Dental Association Council on Scientific Affairs

Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations.

J Am Dent Assoc 2006 ; 137 : 1144-50

[163] KHOSLA S, BURR D, CAULEY J.

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.

J Bone Miner Res 2007; 22:1479-91.

[164] HOFF AO, TOTH BB, ALTUNDAG K.

Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates.

J Bone Miner Res 2008; 23:826-36

[165] BIAMIAS A, KASTRITIS E, BAMIA C.

Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors.

J Clin Oncol 2005; 23:8580-7

[166] BOONYAPAKORN T, SCHIRMER I, REICHART PA.

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies.

Oral Oncol 2008; 44:857-69

[167] KHAN AA, SANDOR GK, DORE E.

Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw.

J Rheumatol 2009; 36:478-90

[168] LUND T, GREGERSEN H, VANGSTED A.

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma.

Ugeskr Laeger 2009; 171: 50-2

[169] FEHM T, BECK V, BANYS M.

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies.

Gynecol Oncol 2009; 112:605-9

[170] ABU-ID MH, WARNKE PH, GOTTSCHALK J.

“Bis-phossy jaws” – High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw.

J Cranimaxillofac Surg 2008; 36:95-103

[171] MAVROPOULOS A, RIZZOLI R, AMMANN P.

Different responsiveness of alveolar and tibial bone to bone loss stimuli.

J Bone Miner Res 2007; 22:403-10

[172] Reid IR, Bolland MJ, Grey AB.

Is bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity.

Bone 2007; 41:318-20

[173] ZERVAS. K ET AL

Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients.

Br J Haematol. 2006 Sept; 134(6): 620-3

[174] KEBIR-QUELIN. M

Ostéonécrose et bisphosphonates

Le fil dentaire 2007 ; 28 : 18-19

[175] DELIB SI. T, ALTUNDAG. K ET KANLIOGLU. Y.

Why osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors

N Engl J Med 2005; 353; 99-102

[176] DURIE. BG, KATZ. M, CROWLEY. J.

Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates

N Engl J Med 2005; 353; 99-102

- [177] SAVOLDELLI. C, LEPAGE. F, SANTINI. J, SCORTECCI. G, ODIN. G**
Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2007 ; 108 :555-558
- [178] WOO. S-B ; HELLSTEIN. J W ; ET KALMA. J R**
Systematic Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws
Ann Intern Med. 2006; 144: 753-761
- [179] SOMERMAN. MJ, MAC CAULEY. LK**
Bisphosphonates: sacrificing the jaws to save the skeleton?
BoneKEy-Osteovision 2006;3:12-8
- [180] RUGGIERO S.L. ET MEHROTRA B.**
Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : diagnosis, prevention and management.
Annual Review of Medicine, 2009, vol.60, pp.85-96.
- [181] MADRID C., JACQUES B., BOUFERRACHE K. ET AL.**
Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ?
Revue Médicale Suisse, 2007, vol.3, n°112, pp. 1322-1331.
- [182] AFFSAPS.**
Lettre aux professionnels de santé : recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates.
18 décembre 2007.

- [183] ROUX C., CORTET B. ET THOMAS T.**
Ostéonécrose de la mâchoire et bisphosphonates,
La Lettre du Rhumatologue, 2006, n°324, pp. 9-11.
- [184] RIZZOLI R., BURLET N., CAHALL D. et al.**
Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for
osteoporosis.
Bone, 2008, vol.42, pp. 841-847
- [185] SCHMUTZ J.-L., BARBAUD A. ET TRECHOT P.**
Alendronate et ulcérations buccales : d'abord bien interroger le
patient.
Annales de Dermatologie et de Venereologie, 2005, vol.132, p.930.
- [186] GERING A., GRANGE L., VILLIER C. ET AL.**
Les ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates :
synthèse bibliographique.
Thérapie 2007, 2007, vol.62, n°1, pp. 49-54.
- [187] ABI NAJM S., LESCLOUS P., TOMMASO L. ET COLL.**
Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates (2ème partie) :
expérience genevoise.
Médecine buccale, chirurgie buccale, 2008, vol.14, n°2, pp. 63-84.
- [188] BEATRICE. J E, ET AL**
Dental management of patients receiving oral bisphosphonates
therapy
Expert panel recommandations
JADA 2006; 137:1145

[189] RICHTER. M

Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire: une bombe à retardement

Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 2005 ;106, 5, 265-266

[190] MIGLIORATI. CA, CASIGLIA. JN EPSTEIN. J, JACOBSEN. PL, SIEGEL. MA, WOO. SB.

Managing the care of patients with bisphosphonates-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper.

J Am Dent Assoc 2005; 136:1658-68

[191] DIMOPOULOS. M A, ER AL

Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica/the hematology journal. 2006; 91(7) 968-971

[192] Hellstein. Jw, marek. CL.

Bisphosphonate osteochemonecrosis (bisphossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century?

J Oral Maxillofac Surg 2005; 63:682-9

[193] BEDOGNI. A, BLANDAMURA. S, LOKMIC. Z, PALUMBO. C, RAGAZZO. M, FERRARI. F ET AL

Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis : a correlationbetween imaging techniques and histopathology.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105:358-64

- [194] VIEILLARD MARIE-HELENE ET AL.**
Treize cas d'ostéonécroses des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates
Revue de Rhumatisme. 2007.05.012 3054 1-8
- [195] PAYCHA. F, RICHARD. B.** Exploration scintigraphique du squelette
Emc 30-480-A-10
- [196] Gambade. S, Marteau. J M, Caix. P**
Rôle du muscle ptérygoïdien médial dans les dysfonctions cranio-mandibulaires.
Médecine Buccale, Chirurgie Buccale 2006 ; 12(2) : 75-76
- [197] RAOUL G., MAES J.-M., PASQUIER D. et al.**
O stéoradionécroses des maxillaires.
EMC-Stomatologie 1, 2005, pp. 255-276.
- [198] BEN SLAMA L., HASNI W., DE LABROUCHE C. et al.**
Ostéoradionécrose sur implants dentaires.
Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, 2008, vol.109, n°6, pp. 387-392.
- [199] RUGGIERO S.L., GRALOW J., MARX R.E. et al.**
Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer.
Journal of Oncology Practice, vol.2, suppl.1, pp. 7-14.
- [200] HUGENTOBLE M., GUYOT J.-P.**
Implants dentaires et radiothérapie.
Revue Médicale Suisse, 2009, vol.5, n°219, pp. 1936-1939.

[201] Torsten. H, KunkelAchim. M W, Kirkpatrick. J

Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-
histomorphologic analysis in comparison with infected
osteoradionecrosis

Journal of Oral Pathology & Medicine 2006; 35 (3) Page 155-160

[202] Magremanne. M, Vervaet. C, Dufrasne. L, Declercq. I, Legrand. W,

Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire

Rev Stomato Chir Maxillo Fac 2006; 107:423-428

[203] SERRA M.P., LLORCA C.S., DONAT F.J.

Oral implants in patients receiving bisphosphonates : a review and
update.

Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2008, vol. 13, n°12, pp.
755-760.

[204] SHIBLI J.A., AGUIAR K.C.D.S., MELO L. et al.

Histological comparison between implants retrieved from patients
with and without osteoporosis.

International Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2008, vol.37, pp.
321-327.

[205] Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al.

Updated recommendations of managing the care of patients receiving
oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American
Dental Association Council on Scientific Affairs.

J Am Dent Assoc 2008;139:1674—7.

[206] Khan AA, Sándor GK, Dore E, et al.

Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the Jaw.

J Rheumatol 2008;35(7):1391—7.

[207] Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ.

How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care.

J Am Dent Assoc 2010; 14:562—6.

[208] Hugentobler. M, Richter. M

Proposition d'un algorithme de prise en charge medico-dentaire pour les patients traités par bisphosphonates

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006 ; 107 :441-444

[209] Talbi. M, Carrie. F, Meley. M

Ostéochimionécrose mandibulaire bilatérale sous bisphosphonates avec fracture pathologique d'une branche horizontale

Rev Stomatol Cgir Maxillofac 2006 ; 107 : 400-402

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : vue antéro-latérale et supérieure de la mandibule.

Figure 2 : Vue postérieure gauche de la mandibule.

Figure 3 : Vascularisation artérielle des os maxillaires.

Figure 4 : Innervation des maxillaires.

Figure 5 : Vue latérale de l'os maxillaire.

Figure 6 : Analogie de la structure des pyrophosphates et de celle des bisphosphonates.

Figure 7 : Effets des bisphosphonates sur les ostéoclastes.

Figure 8 : Schéma du mécanisme d'action des bisphosphonates.

Figure 9 : Evolution de la masse osseuse en fonction de l'âge, chez les hommes et les femmes.

Figure 10 : Schéma indiquant les interactions entre l'os et les cellules tumorales.

Figure 11 : Pathogénie de l'hypercalcémie tumorale et mode d'action des bisphosphonates.

Figure 12: Facteurs de risque d'apparition de l'ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates.

Figure 13 : Augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose en fonction de la dose cumulée, donc en fonction du temps de traitement.

Figure 14 : Algorithme d'évaluation du risque d'un patient traité par bisphosphonate.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Bisphosphonates commercialisés : structure moléculaire, mode d'administration et puissance.

Tableau 2 : Biodisponibilité des différentes molécules de bisphosphonates.

Tableau 3. Indications et posologie des bisphosphonates injectables dans les ostéolyses malignes associées au myélome et aux cancers métastatiques.

Tableau 4 ; Études contrôlées d'évaluation de l'efficacité des bisphosphonates pour prévenir les complications osseuses chez les patients atteints de myélome multiple.

Tableau 5 ; Études contrôlées d'évaluation de l'efficacité des bisphosphonates pour prévenir les complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique.

Tableau 6 : Recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour l'utilisation des bisphosphonates intraveineux dans les cancers du sein métastatiques.

Tableau 7 : Recueil des incidences chez différents auteurs de l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse.

Tableau 8 : Lésions osseuses malignes : incidence selon le type de cancer et pronostic.

Tableau 9 : Répartition des modes d'administration et relation avec les gestes dentaires.

Tableau 10 : Dénomination commune internationale, dénomination commerciale en Suisse, posologie et voie d'administration des bisphosphonates associés aux ostéonécroses des maxillaires.

Tableau 11 : Les bisphosphonates par voie orale et leur posologie.

Tableau 12 : Les bisphosphonates par voie intraveineuse et leur posologie.

Tableau 13 : Classification scanographique de l'ostéonécrose.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

**النخر العظمي لعظام الفكين
الناتج عن البايوسفونيت
بصدد حالة سريرية واحدة مع استعراض الأدبيات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: مها الصباني

المزادة في: 13 يوليوز 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: النخر العظمي – عظام الفكين – البايوسفونيت.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الإله أوجيلا

أستاذ في جراحة الأذن، الأنف والحنجرة

مشرف

السيد: محمد نصيح

أستاذ في جراحة التجميل وجراحة الفك والوجه

أعضاء

السيد: عبد الله المغراوي

أستاذ في طب العظام والمفاصل

السيد: مالك بولعدس

أستاذ في جراحة التجميل وجراحة الفك والوجه